Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

SPEICHELDRÜSENSCHÄDEN DURCH RADIOJOD

Funktionsszintigrafische Untersuchungen nach hochdosierter Radiojodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinoms

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Spiegel
aus Würzburg

Würzburg, den 30. April 1981

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

SPEICHELDRÜSENSCHÄDEN DURCH RADIOJOD

Funktionsszintigrafische Untersuchungen nach hochdosierter Radiojodtherapie wegen Schilddrüsenkarzinoms

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Spiegel
aus Würzburg

Würzburg, den 30. April 1981

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm Börner

Korreferent: Professor Dr.med. Walter Kley

Dekan: Professor Dr.med. Karl-Heinrich Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0156

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1
   1.1. Zur Radiojodtherapie 1
   1.2. Zur Physiologie der Kopfspeicheldrüsen 2
   1.3. Zur Speicheldrüsenszintigrafie 2

2. GRUNDSÄTZLICHES ZUR FUNKTIONSSZINTIGRAFISCHEN METHODIK 5
   2.1. Aufnahmetechnik 5
   2.2. Auswerteverfahren 6

3. QUERSCHNITTSERHEBUNG: HÄUFIGKEIT VON SPEICHELDRÜSENSCHÄDEN VOR UND NACH HOCHDOSIERTER RADIOJODBELASTUNG 10
   3.1. Untersuchungsgut 10
   3.2. Methodik 11
   3.3. Ergebnisse 12
   3.4. Diskussion 15

4. LÄNGSSCHNITTBEOBACHTUNG: VERLAUFSKONTROLLE DER SPEICHELDRÜSENLEISTUNG VOR UND NACH RADIOJODTHERAPIE 18
   4.1. Untersuchungsgut 18
   4.2. Methodik 19
      4.2.1. Funktionsmaßzahlen 20
      4.2.2. Funktionskurven 22
      4.2.3. Statistische Auswertung 23
   4.3. Ergebnisse 25
      4.3.1. Glandulae parotides 25
      4.3.2. Glandulae submandibulares 29
      4.3.3. Speichelmenge 36
      4.3.4. Normbereiche der gesunden Speicheldrüsen 37
      4.3.5. Fallbeispiele 39
   4.4. Diskussion 43

5. ZUSAMMENFASSUNG 49

LITERATURVERZEICHNIS I - X

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	Signifikanzniveau
BASIC	Dialogorientierte Programmiersprache
DVA	Datenverarbeitungs-Anlage
EXKAP	Exkretions-Kapazität, Gesamt-Exkretion
EXSPO	spontane Exkretion
EXSTI	stimulierte Exkretion
gl., gll.	Glandula, -ae (plur.)
HWZ	Halbwertszeit
INT 1-5	Flächenintegral der Funktionskurven über den Minuten 1 mit 5
Ip	Impulse
Ipm	Impulse pro Minute
MAX	Maximum der Funktionskurve
n.s.	statistisch nicht signifikant
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
P10	10-Minuten-uptake
r	Korrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
s	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	mittlerer Fehler des Mittelwertes
TMAX	Zeitpunkt des Kurvenmaximums
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
%-uptake	Nuklidaufnahme in Prozent der verabreichten Aktivitätsdosis

1. EINLEITUNG

Erhebliche Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms haben dazu geführt, daß die Lebenserwartung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nicht mehr wesentlich von der vergleichbarer gesunder Personen abweicht (Lit. bei 64). Obwohl beim Patientengut der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in etwa 20 % der Fälle Metastasen vorliegen (79), verspricht ein konsequent durchgeführtes Nachsorgeprogramm nach der totalen Thyreoidektomie gute Erfolge. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, daß ein großer Teil der Metastasen, abhängig vom Differenzierungsgrad, Jod speichert und so einer Strahlentherapie mit Radiojod zugänglich ist (10, 15, 17, 23, 64, 79, 84).

1.1. Zur Radiojodtherapie

Das Prinzip der Strahlentherapie mit J-131 beruht auf der selektiven Ausschaltung von Schilddrüsenrest- oder Metastasengewebe durch die beim Zerfall dieses Jodisotops freiwerdende ß- und γ-Strahlung. Nach totaler Thyreoidektomie werden den Karzinompatienten wiederholt hohe Dosen von J-131 als NaJ verabreicht, jeweils zwischen 70 mCi und 100 mCi J-131. Die Abnahme des jodspeichernden Gewebes kann szintigrafisch im Posttherapie-Scan verfolgt werden. Da Jod auch in den großen Kopfspeicheldrüsen akkumuliert, kann es durch die Radiojodtherapie zu Strahlenschäden an diesen Organen kommen. Die betroffenen Patienten klagen über Geschmacksverlust, lästige Mundtrockenheit und Beschwerden beim Schlucken trockener Speisen - auch Fälle von kompletter Asialie wurden beschrieben (4, 55, 61, 63, 64, 69, 78, 80, 83).

1.2. Zur Physiologie der Kopfspeicheldrüsen

Die Funktionen des Mundspeichels bestehen aus seiner Rolle beim Nahrungstransport und -aufschluß, sowie seiner protektiven Wirkung auf Mundschleimhaut und Zähne (33, 55, 62). Der Anteil des in den großen Kopfspeicheldrüsen, gll. parotides und gll. submandibulares, gebildeten Speichels beträgt etwa 90 % des Mundspeichels (33). Eine Parotisdrüse sezerniert in Ruhe etwa 80 µl/min, eine sero-muköse Submandibulardrüse cirka 120 µl/min (33). Durch Vagusreiz, Pharmaka (z.B. DORYL®) und intensive Geschmacksreize (z.B. Zitronensaft) lassen sich diese Flußraten auf mehr als das 20-fache steigern (33). Jodid wird wie andere Anionen in den Speicheldrüsen aktiv angereichert und liegt im Ruhespeichel in etwa 40-facher Serumkonzentration vor. Die Fähigkeit, Jodid zu konzentrieren, nimmt allerdings mit zunehmender Speichelproduktion deutlich ab: bei maximaler Flußrate nähert sich die Speichelkonzentration der Jodidkonzentration im Serum an (sog. "Serumtyp" des Speichels nach Stimulation; vgl. 5, 17, 21, 22, 27, 28, 33, 40, 62, 69, 78). Aufgrund seines vergleichbaren Jonen-Volumens verhält sich das Pertechnetat-Anion ähnlich wie das Jodid-Anion im Konzentrationsmechanismus der Speicheldrüsen (63); hierin liegt die physiologische Grundlage der Speicheldrüsenszintigrafie mit Tc-99m-O_4^- (3, 7, 12, 14, 56, 63).

1.3. Zur Speicheldrüsenszintigrafie

Die Speicheldrüsenszintigrafie mit Tc-99m wurde erstmals 1965 von BÖRNER, GRÜNBERG und MOLL in der klinischen Routine als nicht-invasives Verfahren zur Darstellung funktionsfähigen Speicheldrüsenparenchyms eingesetzt (11, 13).

Die Szintigrafie ist seither eine wertvolle Ergänzung zur Sialografie. Sie erlaubt neben der topografischen und morphologischen Beurteilung auch Aussagen zum Funktionszustand des Drüsengewebes (12, 31, 36, 57, 70, 73).

Die Punkt-für-Punkt-Messung der emittierten γ-Strahlung mit dem Scanner wurde in den siebziger Jahren durch die gleichzeitige Registrierung über dem gesamten Kopfbereich mittels der ANGER-Szintillationskamera abgelöst. Über beide Verfahren liegen jeweils eine große Zahl von Veröffentlichungen vor, so für die Scanner-Szintigrafie (1, 3, 11, 12, 13, 24, 30, 31, 32, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 57, 59, 67, 75, 77) und für die Kamera-Szintigrafie (7, 8, 9, 16, 34, 48, 49, 50, 51, 54, 71, 76).

Die sogenannte Funktions-Szintigrafie stellt eine Weiterentwicklung der Kamera-Szintigrafie dar. Durch digitale Speicherung mehrerer, nacheinander aufgenommener Szintigramme in einer angeschlossenen Datenverarbeitungs-Anlage wird es möglich, Aktivitätsänderungen in der Zeit zu quantifizieren. Inzwischen liegen zahlreiche Publikationen zur Funktionsszintigrafie vor (2, 4, 6, 9, 18, 26, 36, 47, 52, 60, 62, 68, 70, 71, 72, 80, 82, 83).

Diese Methode ermöglicht die Ableitung von Impuls-Zeit-Kurven über einzelnen Arealen des Kopfbereichs ("regions of interest" = ROI) aus den abgespeicherten Szintigrammen und damit die selektive Beurteilung des Drüsengewebes.

Weiterhin erlaubt die Langzeit-Speicherung der gewonnenen Daten auf Magnetband den intra- und interindividuellen Vergleich. Hierdurch wird es möglich, charakteristische Veränderungen der Speicheldrüsenfunktion bei entzündlichen, degenerativen und obstruierenden Erkrankungen der

Drüsen zu erkennen (4, 19, 25, 26, 36, 45, 46, 47, 56, 58, 61, 63, 66, 68, 70, 71, 82).

Die Funktionsszintigrafie dient in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung von Häufigkeit und Dosisabhängigkeit radiogener Schädigungen der gll. parotides und gll. submandibulares.

2. GRUNDSÄTZLICHES ZUR FUNKTIONS-SZINTIGRAFISCHEN METHODIK

2.1. Aufnahmetechnik

Zur Aufnahme einer funktionsszintigrafischen Studie wird der nüchterne Patient bequem auf einer Untersuchungsliege gelagert, sein Kopf mittels eines hufeisenförmigen Vakuumkissens fixiert.

Die schwenkbare ANGER-Szintillationskamera (RADICAMERA 60®, Fa. Nuclear Data, Parallellochkollimator) wird in der frontalen Ebene auf den Kopf des Patienten zentriert. Sie ist mit einer Auswerteeinheit verbunden (PDP 11/40, GAMMA 11, Fa. Digital Equipment). Hier werden die registrierten γ-Impulse in einer Bildmatrix als digitale Werte gespeichert.

Das verwendete Nuklid, Tc-99m, hat eine Halbwertszeit von 6 h und emittiert weiche γ-Strahlung von 140 keV. Bevor der Untersucher die Testdosis (2 mCi Tc-99m-Pertechnetat) in eine Armvene des Patienten injiziert, wird die von der Spritze ausgehende Strahlung unter der Kamera vorgemessen. Eine zweite Vormessung dient zur Ermittlung des Nulleffekts über dem Untersuchungsfeld.

Nach erfolgter Injektion speichert das DV-System innerhalb von 90 Minuten jeweils ein Szintigramm pro Minute in Form einer Bildmatrix aus 64 x 64 Meßpunkten, sogenannten Pixels.

60 Minuten p.i. erfolgt eine Stimulation des Speichelflusses: der Untersucher verabreicht dem Patienten oral 2 ml eines 1 : 3 verdünnten handelsüblichen Zitronensaftkonzentrats.

Nach 90-minütiger Untersuchungsdauer meldet das System die Beendigung der Aufnahmephase. Zusammen mit Patienten-Kenndaten und den Werten der beiden Vormessungen überspielt der Untersucher die 90 Bildmatrices auf Magnetband.

Die Strahlenbelastung einer solchen funktionsszintigrafischen Speicheldrüsenuntersuchung beträgt etwa 0,02 rad (Ganzkörperbelastung). Die Speicheldrüsen selbst werden etwa mit 0,45 rad belastet (Werte nach SCHMIDT (71)). Zum Vergleich: die Ganzkörperbelastung einer röntgenologischen Thorax-Übersichtsaufnahme wird ebenfalls mit 0,02 rad angegeben (19).

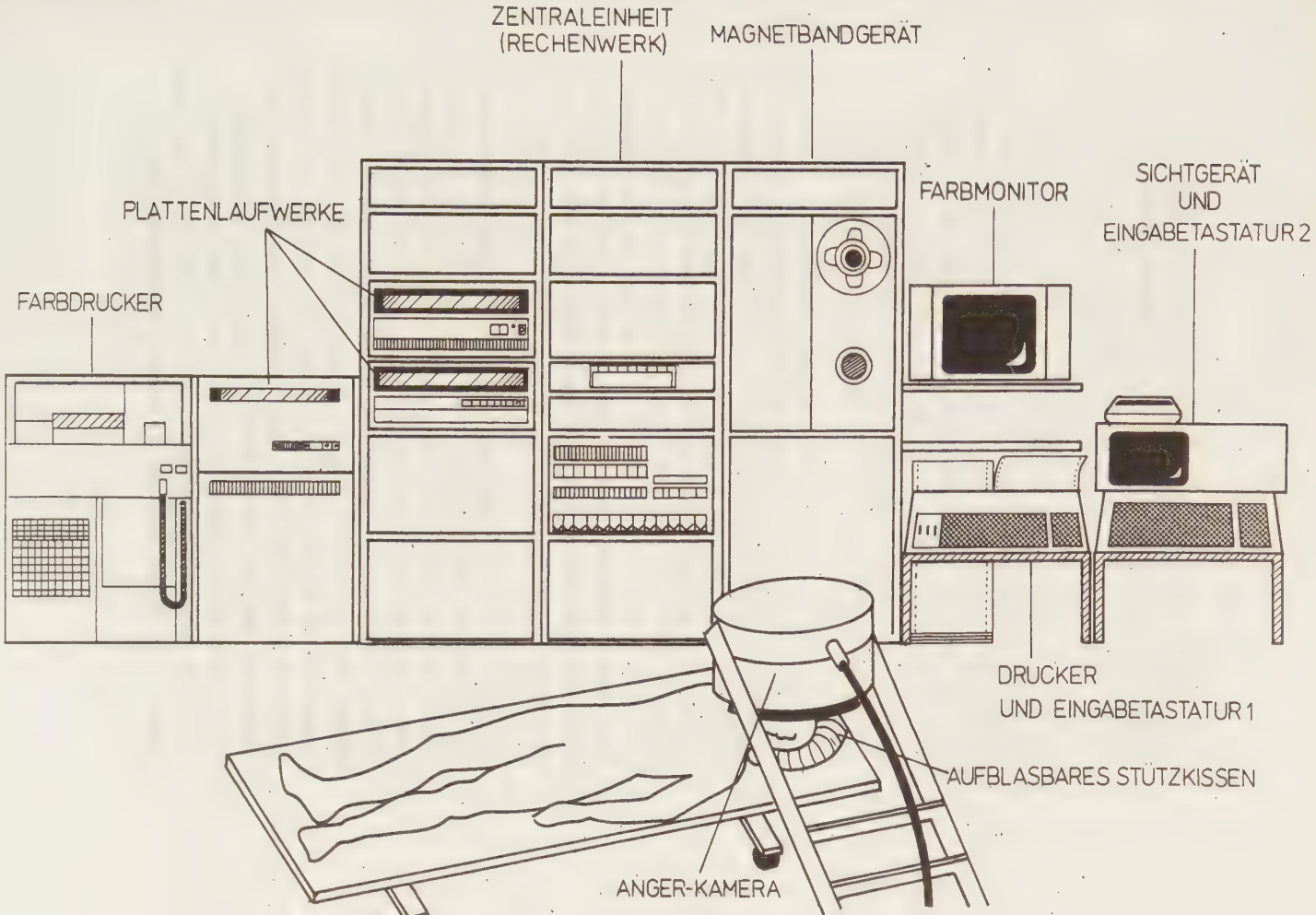
Eine Übersicht über die Untersuchungsanordnung gibt Abb. 1.

2.2. Auswerteverfahren

Zur Auswertung der Rohdaten müssen die 90 Bilder einer Patienten-Studie zurück in den Plattenspeicher des DV-Systems überspielt werden, ebenso Nulleffekt- und Spritzen-Vormessung.

Ist dies geschehen, werden diese 92 Bildmatrices der "flood-correction" unterzogen, einem Verfahren, das es ermöglicht, Unterschiede im Ansprechverhalten der 37 Photomultiplier der ANGER-Kamera auszugleichen. Jedes einzelne der 64 x 64 Pixels eines Bildes wird hierbei anhand einer Matrix korrigiert, die einmal pro Woche mittels eines homogen strahlenden Phantoms aufgenommen wird. Die Korrekturmatrix jeder Woche wird ebenfalls auf Magnetband abgespeichert.

Abb. 1: Übersicht über einen Patienten-Meßplatz zur Speicheldrüsen-Funktionsszintigrafie


ZENTRALEINHEIT
(RECHENWERK)
MAGNETBANDGERÄT
PLATTENLAUFWERKE
FARBMONITOR
SICHTGERÄT
UND
EINGABETASTATUR 2
FARBDRUCKER
DRUCKER
UND EINGABETASTATUR 1
AUFBLASBARES STÜTZKISSEN
ANGER-KAMERA

Die weitere Bearbeitung der Studie erfolgt nun am Farbsichtgerät des DV-Systems. Der Auswerter bedient sich hierbei verschiedener selbstgestalteter BASIC-Programme, sowie systemeigener, meist graphischer Prozeduren.

Es gilt zunächst ein charakteristisches Bild zu erzeugen, das die Speicheldrüsenaktivität deutlich erkennen läßt. Hierzu addiert ein Unterprogramm die Studien-Bilder der ersten 10 Minuten und subtrahiert anschließend die Bilder der 60. bis 70. Minute. So neutralisieren sich die im Bereich der Mundhöhle vorhandenen Aktivitätsanreicherungen, die Speicheldrüsenaktivität wird betont.

Nun gelingt es leicht, auf dem Bildschirm die dargestellten Drüsenareale durch paarweise gleichgroße ROI einzugrenzen. Im weiteren Auswertegang finden nur diese, vom Auswerter definierten Bereiche der Bildmatrix Berücksichtigung. Eine ROI über der linken Orbita repräsentiert den "vaskulären Hintergrund" im Kopfbereich, den Anteil der Gesamtaktivität der Speicheldrüsen, der auf der Gewebedurchblutung beruht und nicht durch eine aktive Anreicherung bedingt ist.

Ein weiteres Unterprogramm fragt die vorgemessenen Impulswerte für Spritzenaktivität und Nulleffekt ab, ebenso ist die Halbwertszeit des verwendeten Nuklids einzugeben. Anhand dieser Daten korrigiert der Rechner sämtliche Bilder einer Studie für radioaktiven Zerfall seit Meßbeginn, subtrahiert den Nulleffekt von den gemessenen Impulswerten und bezieht diese auf 100 000 Ipm der verabreichten Dosis. Hierbei berücksichtigt das Programm die Tatsache, daß die Spritzenvormessung in Luft erfolgt, die Studienbilder hingegen über einer Gewebsschicht von ca. 2 cm aufgenommen wurden, die den Speicheldrüsen vorgelagert ist. Entsprechend der Gewebe-Halbwerts-Schicht-

dicke der austretenden 140-keV-γ-Strahlung von 4,4 cm (7) korrigiert der Rechner die Vormessung mit dem Faktor 0.75.

Anschließend werden Funktionskurven über den einzelnen ROIs abgeleitet. Die Impulszahlen der Pixels innerhalb der ROI-Grenzen werden auf die Größe der ROI normiert und, entsprechend den 90 Bildern à 1 min, über der Zeitachse aufgetragen. Nach Subtraktion der Kurve des vaskulären Hintergrunds liegen vier Funktionskurven vor, die die aktive Leistung der gll. parotides und gll. submandibulares beschreiben.

Nach Ausdruck durch den Farbschreiber SICOGRAPH® (Fa. Siemens) liegen die Kurven als vielfarbige Darstellung vor. Zur Schätzung der Häufigkeit grober Funktionseinschränkungen findet eine größere Anzahl solcher ausgedruckten Funktionskurven Verwendung (siehe Abschnitt 3: Querschnittserhebung).

Zur Analyse diskreterer, intraindividueller Veränderung vor und nach Radiojod-Applikation bei einem kleineren Patientenkollektiv sind die digital gespeicherten Funktionskurven geeignet, wie aus der Längsschnitt-Beobachtung in Abschnitt 4 der vorliegenden Arbeit hervorgeht.

3. QUERSCHNITTSERHEBUNG: HÄUFIGKEIT VON SPEICHELDRÜSENSCHÄDEN VOR UND NACH HOCHDOSIERTER RADIOJODBELASTUNG

3.1. Untersuchungsgut

Die Überwachung der Speicheldrüsenfunktion bei Schilddrüsenmalignom-Patienten ist in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg fester Bestandteil des postoperativen Nachsorgeprogramms (64). Deshalb lagen die SICOGRAPH®-Farbdrucke der Funktionskurven aller Patienten vor, die in den Jahren 1976 bis 1979 dieses Programm nach Thyreoidektomie durchliefen, die Ergebnisse von insgesamt 113 Untersuchungen.

Untersuchungsgruppe (170 mCi - 470 mCi J-131)

Dieses Kollektiv besteht aus 76 Patienten, 55 Frauen und 21 Männern, mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 45 ± 3 Jahren ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Nach totaler Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms war bei diesen Patienten die Indikation zur J-131-Therapie gestellt worden. Alle hatten im Laufe der folgenden Monate Dosen zwischen 170 mCi und 470 mCi J-131 als NaJ erhalten. Seit der letzten Radiojodtherapie waren im Durchschnitt 17 Monate vergangen, mindestens jedoch 2 Monate. Die szintigrafische Verlaufsuntersuchung der Speicheldrüsen fand jeweils in der Phase der vollen Substitution mit Schilddrüsenhormon statt.

Vergleichsgruppe (vor J-131-Belastung)

Das Kontrollkollektiv, gegenüber der Untersuchungsgruppe unabhängig und strukturgleich, setzt sich aus 29 Frauen und 8 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter dieser 37 Patienten beträgt 45 ± 2 Jahre ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Die Speichel-

drüsenuntersuchung fand gleichfalls in der Phase der vollen Hormonsubstitution statt, durchschnittlich 8 bis 28 Tage (68 % - Toleranzintervall) nach der totalen Thyreoidektomie. Allerdings stand bei der Vergleichsgruppe die erste J-131-Therapie noch aus.

3.2. Methodik

Die Aufnahmetechnik entspricht dem im Abschnitt 2.1. dargestellten Verfahren (1 Bild/min über 90 min, Stimulation mit Zitronensaft 60 min p.i.).

Im Interesse eines möglichst umfassenden Überblicks muß allerdings zum Teil auch auf Funktionskurven zurückgegriffen werden, die in früheren Jahren unter abweichenden Auswertebedingungen aufgenommen worden waren: somit ist eine einheitliche rechnerische Auswertung mit abgeleiteten numerischen Funktionsmaßzahlen nicht sinnvoll. Die Verfahrensunterschiede bei der Auswertung älterer Studien betreffen vor allem die Prozeduren Dosis - Normierung, Nulleffekt - Subtraktion und Korrektur des radioaktiven Zerfalls. Die verschiedenen Auswerteverfahren bedingen zwar Abweichungen der numerischen Kurvenwerte (z.B. des Wertes des Kurvenmaximums), der zugrundeliegende Kurventyp bleibt aber unabhängig vom Auswerteverfahren erkennbar (z.B. ein steiler Kurvenanstieg). So können Aussagen über grobe Funktionseinbußen der Speicheldrüsen allein durch die qualitative Beurteilung des Kurvenverlaufs gemacht werden.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (vgl. SCHMIDT, 71; sowie 4, 35, 45, 47, 63, 82, 83) werden folgende, von der Norm abweichende Kurvenverläufe als sichere Zeichen für Störungen der Speicheldrüsenfunktion angesehen:

1.) die nicht sicher vom vaskulären Untergrund zu unterscheidende Funktionskurve als Zeichen der fehlenden Nuklidakkumulation und damit der aufgehobenen Speichelsekretion;

2.) der fehlende Abfall der Kurve nach Stimulation als Hinweis auf die fehlende Exkretionsfähigkeit bei erhaltenem Sekretionsvermögen.

Beispiele für beide Kriterien sind anhand einiger Kurvenbilder in Abb. 2 zusammengestellt.

Seitenunterschiede im Sekretions- bzw. Exkretionsverhalten entsprechender Drüsen bleiben unberücksichtigt, solange die Funktionskurven eine deutliche Nuklidakkumulation und -exkretion erkennen lassen. Signifikante Seitenunterschiede der Drüsenleistung nach J-131-Therapie werden auch in verschiedenen anderen Veröffentlichungen verneint (4, 63, 80).

3.3. Ergebnisse

Kontrollgruppe:

Bei den 37 Patienten vor Radiojodbehandlung finden sich in zwei Fällen (5 %) Störungen der Drüsenfunktion (Tab. 1).

In einem Fall ist die rechte Ohrspeicheldrüse betroffen, im anderen Fall zeigen sich Störungen beider Unterkieferdrüsen. Jeweils ist das Sekretionsvermögen aufgehoben, die Funktionskurven heben sich also nicht von der Untergrundaktivität ab. Die Pathogenese der Störung läßt sich aus anamnestischen Angaben der Patienten nicht klären.

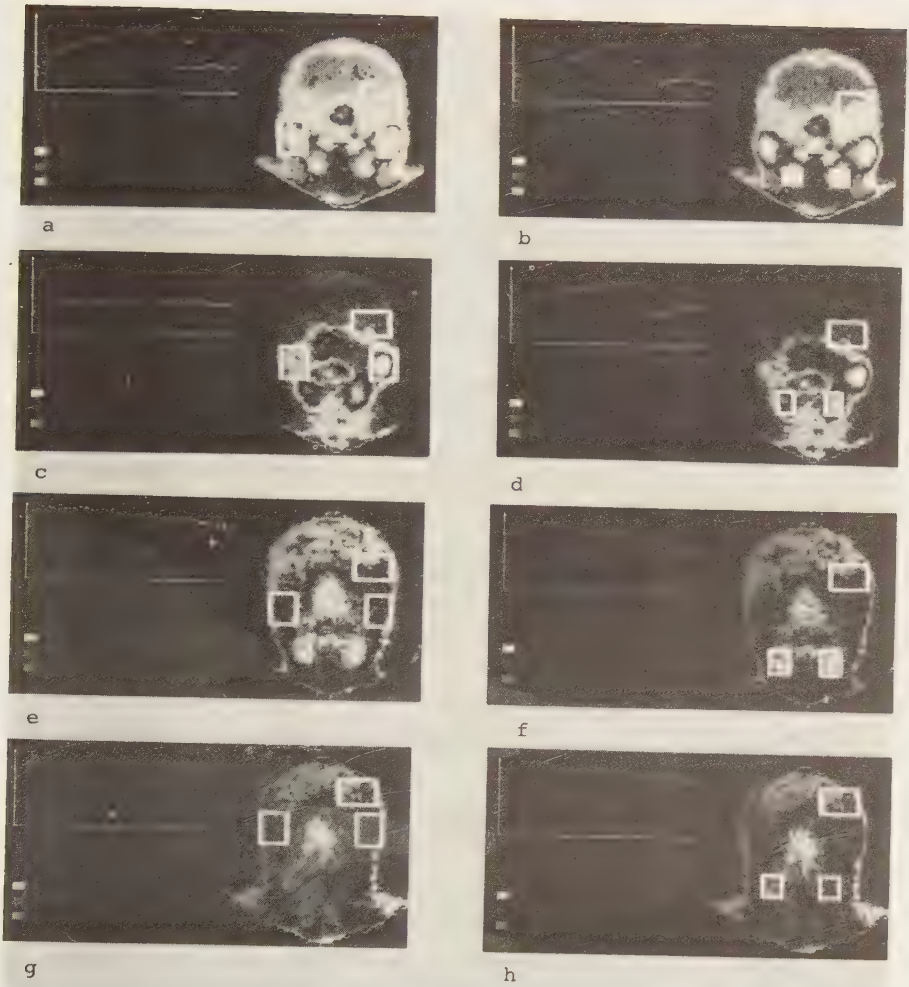


Abb. 2: Aktivitäts-Zeit-Kurven aus ROI über den gll. parotides (li.), den gll. submandibulares (re.) und dem Gewebe-Untergrund (linke Orbita, jeweils untere Kurve)

a, b: Normalfall
c, d: Z. n. 170 mCi J-131; fehlende Nuklidakkumulation der rechten Parotis
e, f: Z. n. 170 mCi J-131; fehlende Nuklidakkumulation beider Parotiden
g, h: Z. n. 370 mCi J-131; Ausfall aller großen Speicheldrüsen

		nur 1 Drüsenpaar betroffen		gll. parotides und gll. subm. betroffen	Summe
		einseitig	doppelseitig		
vor J-131 (n = 37)	gll. parotides	1	-	-	2 (5 %)
	gll. submandibulares	-	1		
nach J-131 (n = 76)	gll. parotides	12	6	2	21 (28 %)
	gll. submandibulares	1	-		

Tab. 1: Häufigkeit von Funktionsstörungen der Speicheldrüsen vor und nach mindestens 170 mCi J-131 (Qualitative Beurteilung der Funktionskurven von 113 Patienten der Querschnitts-Untersuchung)

Untersuchungsgruppe:

Von den 76 Patienten, die während der Radiojodtherapie Dosen von mindestens 170 mCi J-131 erhalten hatten, leiden 21 (28 %) an Einschränkungen der Speicheldrüsenleistung (vgl. Tab. 1). Bei 18 der betroffenen Patienten sind nur die gll. parotides geschädigt; einseitige Störungen (13 Patienten) sind doppelt so häufig wie Ausfälle auf beiden Seiten (6 Patienten).

In 3 Fällen sind die gll. submandibulares allein bzw. mitbetroffen.

Meist liegt ein Verlust der Sekretionsleistung des Drüsenparenchyms vor (17 Fälle); isolierte Ausfälle der Exkre-

tionsmechanismen sind wesentlich seltener zu beobachten (4 Fälle).

Im statistischen Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test ergeben sich bei Patienten nach hochdosierter Radiojodtherapie signifikant häufiger Funktionsstörungen der Kopfspeicheldrüsen als bei der Vergleichsgruppe vor J-131-Belastung ($P < 0,01$).

Bei 21 Patienten mit deutlichen Funktionsminderungen ist in 20 Fällen die Parotis betroffen, dreimal sind die Submandibulardrüsen allein- oder mitgeschädigt. Dieser Unterschied läßt sich im Chi-Quadrat-Test ebenfalls hochsignifikant sichern ($P < 0,01$).

Nicht signifikant häufiger sind leichte bis mäßige Seitenunterschiede im Sekretions- oder Exkretionsverhalten festzustellen. In der Kontrollgruppe lassen sich solche Seitendifferenzen in 3 von 37 Fällen feststellen, in der Untersuchungsgruppe bei 76 Patienten achtmal (8 % bzw. 10 % der Patienten).

3.4. Diskussion

Mit einer einfachen, qualitativen Beschreibung von szintigrafisch gewonnenen Funktionskurven gelingt der Nachweis, daß grobe Schädigungen der Speicheldrüsen bei Patienten nach hochdosierter Radiojodtherapie wesentlich häufiger vorliegen als bei Patienten ohne J-131-Vorbehandlung.

Wie auch von SCHMIDT (71) sowie ERNST und Mitarb. (26) beschrieben, lassen sich diese Strahlenschäden in erster Linie am Sekretionsverhalten der Drüsen (Nuklidakkumulation) nachweisen.

Die Häufigkeit solcher Schäden bei der eigenen Patientengruppe liegt bei 22 % (17 von 76) für die Sekretionsleistung gegenüber nur 5 % (4 von 76) isolierter Exkretionsstörungen.

Der Anteil der Patienten mit Strahlenschäden der Speicheldrüsen stimmt mit den von ALBRECHT und CREUTZIG (4) mittels eines anderen Auswerteverfahrens gewonnenen Ergebnissen relativ gut überein. Die Autoren fanden bei Patienten, die mit 100 - 300 mCi vorbehandelt wurden, in 30 % der Fälle Funktionseinbußen der Speicheldrüsen; bei den eigenen Patienten ergaben sich solche bei insgesamt 28 % der Fälle (21 von 76).

Die Verminderung der Sekretionsleistung des Drüsenparenchyms läßt sich nach SASAKI (65) auf strahleninduzierte Zelluntergänge im Bereich der Acini der Speicheldrüsen zurückführen. Der Autor beschrieb DNS-Degenerationen in Zellen von Rattenspeicheldrüsen nach perkutaner Lokalbestrahlung.

Die selteneren Schädigungen der Speichelexkretion - nach RAUCH ist die Exkretion eine Leistung überwiegend der Myoepithelien der kleinen Drüsengänge (62) - lassen eine größere Strahlenresistenz dieser Gewebe vermuten. Nach THEURING und Mitarb. (81), die eine Strahlenzirrhose an perkutan bestrahlten Rattenspeicheldrüsen beschrieben, beruht die größere Radiosensibilität der sezernierenden Drüsenanteile auf deren höherem DNS-Umsatz im Vergleich zum exkretorischen Apparat.

THEURING und Mitarb. bestätigten durch histologische Untersuchungen an Ratten die Vermutung, daß die gll. parotides empfindlicher auf Strahleneinwirkungen reagieren als die gll. submandibulares. SCHMIDT et al. (72) kamen nach Untersuchung von Patienten mit perkutan bestrahlten Tumoren im Halsbereich zum gleichen Ergebnis: der Funk-

tionsverlust der Parotiden tritt nach geringeren Herddosen ein als bei den Submandibulardrüsen.

Bevor die Gründe für diese unterschiedliche Strahlensensibilität sowie die Frage nach therapeutischen Konsequenzen diskutiert werden, soll die vermutete Dosisabhängigkeit der Strahlenschäden anhand einer Längsschnitt-Beobachtung geprüft werden.

4. LÄNGSSCHNITTBEOBACHTUNG: VERLAUFSKONTROLLE DER SPEICHELDRÜSENLEISTUNG VOR UND NACH RADIOJODTHERAPIE

4.1. Untersuchungsgut

Eine intraindividuelle Verlaufsbeobachtung der Leistungen der großen Kopfspeicheldrüsen nach J-131-Therapie konnte an 20 Patienten durchgeführt werden. Das Untersuchungskollektiv besteht aus 16 Frauen und 4 Männern. Das durchschnittliche Lebensalter der Gruppe beträgt 45 $\pm$ 4 Jahre ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Bei allen Patienten war in den Jahren 1977 bzw. 1978 eine totale Thyreoidektomie durchgeführt worden, die Indikation zur Radiojodtherapie war auf Grund des histologischen Befundes (differenziertes Schilddrüsenkarzinom) als auch nach szintigrafischen Kriterien (speichernder Schilddrüsenrest oder Metastasen) gestellt worden. Zum Zeitpunkt der Operation war die jüngste Patientin 25 Jahre alt, die älteste 82 Jahre.

Zum intraindividuellen Vergleich erfolgt eine Einteilung dieser Patienten nach der verabreichten J-131-Dosis.

Gruppe 0 (vor J-131-Therapie)

Bei allen Patienten fand vor der ersten Radiojodtherapie eine funktionsszintigrafische Untersuchung der Kopfspeicheldrüsen statt. Die Untersuchung erfolgte 6 bis 28 Tage (68 %-Toleranzintervall) nach der totalen Thyreoidektomie. Grobe Funktionsstörungen, wie in Abschnitt 3.2. beschrieben, stellten sich hierbei in keinem Fall dar.

Gruppe I (nach 170 mCi J-131)

Die 20 Patienten der Gruppe 0 konnten nach der zweiten Radiojodtherapie nachuntersucht werden, also nach Applikation von jeweils 170 mCi J-131. Dieser zweite Untersuchungstermin lag 5 bis 11 Monate (68 % - Toleranzintervall) nach der Voruntersuchung.

Gruppe II (nach 270 mCi J-131)

Bei 12 Patienten der Gruppe 0 bestand die Möglichkeit einer weiteren Nachuntersuchung nach der dritten Radiojodtherapie. Jeder dieser Patienten hatte bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 270 mCi J-131 erhalten. Seit der Voruntersuchung bis zum Termin der zweiten Nachuntersuchung waren 6 bis 20 Monate vergangen (68 % - Toleranzintervall).

Sämtliche funktionsszintigrafischen Untersuchungen fanden jeweils in der Phase der vollen Schilddrüsenhormon-Substitution statt.

4.2. Methodik

Die Funktionsszintigrafien wurden nach der in Abschnitt 2.1. erläuterten Technik aufgenommen (90 Bilder, 1 Bild/min, Zitronensaft-Stimulation 60 min p.i.).

Die Auswertung folgt streng dem in Abschnitt 2.2. dargestellten Verfahren (Korrekturen für Detektor-Inhomogenität, Nulleffekt, radioaktiven Zerfall und vaskulären Gewebsuntergrund; Umrechnung der Meßwerte auf Ip pro 100 000 Ipm verabreichter Dosis).

Somit liegen je Studie vier auf die Größe der entsprechenden ROI normierte Funktionskurven vor, welche die ak-

tive Leistung der gll. parotides und gll. submandibulares wiedergeben. Die weitere Bearbeitung erfolgt nun im Dialog mit eigenen BASIC-Programmen am Bildsichtgerät.

4.2.1. Funktions-Maßzahlen

An der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg haben sich in der Routineauswertung von Speicheldrüsenstudien verschiedene numerische Maßzahlen bewährt, die die Drüsenleistung beschreiben. Diese Maßzahlen finden auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung. Da einzelne Meßwerte der Funktionskurven bisweilen extrem streuen (sog. "Ausreißer"), und weil die Zitronensaft-Stimulation aus technischen Gründen nicht stets exakt in der 60. Minute erfolgte, kann die Ermittlung dieser Maßzahlen nicht automatisiert erfolgen.

Somit muß die Markierung von Kurvenmaxima und Beginn wie Ende der stimulierten Exkretion im Dialog System - Auswerter durchgeführt werden.

Folgende Sekretions- und Exkretions-Maßzahlen sind bisher routinemäßig verwendet worden (Abb. 3):

1.) MAX: Absoluter Wert der maximal erreichten Nuklidakkumulation in %-uptake.

2.) INT 1-5, INT 6-10, INT 10-15:
Flächenintegrale unter den Kurvenpunkten der entsprechenden Intervalle aus der Phase des initialen Kurvenanstiegs [%-uptake].*)

3.) TMAX: Zeitwert des MAX [min].

---

*) Die im Routineprogramm etwas unlogisch gewählte untere Grenze des dritten Flächenintegrals (10. Minute statt 11. Minute) wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen.

4.) EXSPO, EXSTI, EXKAP:

Werte der spontanen, stimulierten und Gesamtexkretion nach Erreichen eines Akkumulationsmaximums (MAX) in Prozent des Maximums.

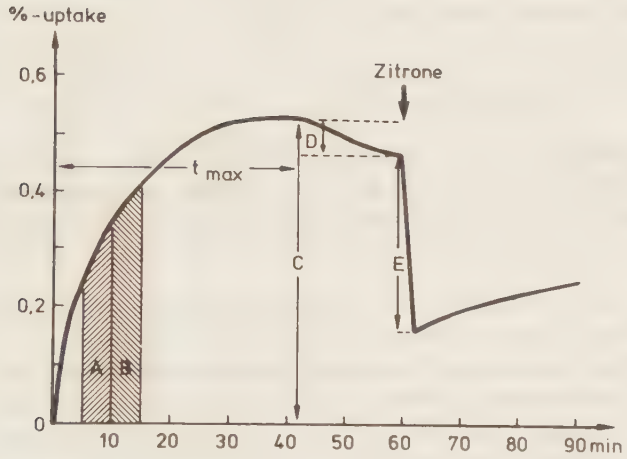


Abb. 3: Ableitung von Funktionsmaßzahlen aus Aktivitäts-Zeit-Kurven der Speicheldrüsen

A = Integral 6. min - 10. min (INT 6-10)
B = Integral 10. min - 15. min (INT 10-15)
C = Maximum (MAX)
D = spontane Exkretion (EXSPO)
E = stimulierte Exkretion (EXSTI)
D+E = Gesamtexkretion (EXKAP)
t max = Zeitpunkt des Maximums (TMAX)

Die spontane Exkretion hängt von einigen unwägbaren Faktoren ab, nicht zuletzt mögen psychische Einflüsse beim nüchternen Patienten ins Gewicht fallen. Das Exkretionsvermögen der Drusen nach Stimulation wiederum ist von der Menge des bereits spontan ausgeschütteten Speichels abhängig. Deshalb findet im weiteren nur die Summe aus beiden, die Gesamtexkretion (EXKAP) Verwendung, die ebenfalls auf %-uptake bezogen wird.

4.2.2. Funktionskurven

Nach Ausgabe der errechneten Maßzahlen folgt die Vorbereitung der Funktionskurven zur statistischen Weiterbearbeitung: die Kurven werden geglättet und der Stimulationszeitpunkt auf die 60. Minute normiert.

Ein Unterprogramm unterzieht die Funktionskurven einer mathematischen 3-Punkt-Glättung. Auf diese Weise ist es möglich, Ausreißer unter den Kurvenpunkten zu eliminieren und Verlaufstendenzen besser erkennbar zu machen. Nach eigener Vorprüfung beeinflußt dieses Vorgehen einzelne Kurvenwerte um bis zu 3 %; abgeleitete Integrale werden entsprechend weniger verändert (maximale Änderung der untersuchten Kurvenintegrale: 2 %).

Im Hinblick auf die spätere statistische Analyse sind die einzelnen Kurven daraufhin zu überprüfen, ob der stimulierte Aktivitätsabfall über den Drüsen exakt in der 61. Minute einsetzt. Ist dies nicht der Fall, markiert der Auswerter den tatsächlichen Exkretionsbeginn; ein spezielles Unterprogramm verschiebt den markierten Punkt in die 61. Minute. Die entstandene Lücke in der Kurve wird durch Kurvenwerte ersetzt, die sich aus der Tendenz der vorangehenden 5 Werte errechnen lassen. In acht von 52 Studien mußte eine nicht zeitgerechte Stimulation korrigiert werden, und zwar um maximal 4 Minuten.

Aus den einzelnen geglätteten und normierten Kurven errechnet ein weiteres Unterprogramm nun links-rechts-gemittelte Kurven für Parotis- und Submandibulardrüsen. Der Verzicht auf die Erfassung diskreter Seitenunterschiede wurde bereits begründet (vgl. Abschnitt 3.2.).

Das Ende der Kurvenvorbereitung markiert der Kontrollausdruck der einzelnen sowie der seitengemittelten Kurven: einmal zur Dokumentation in Form der Zahlenwerte auf dem Schnelldrucker, zum anderen zur visuellen Beurteilung als SICOGRAPH®-Farbdruck.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Bearbeitungsschritte, die an einem unter der Kamera gemessenen Impulswert vorgenommen werden, gibt Tab. 2.

4.2.3. Statistische Auswertung

1.) Die seitengemittelten Funktionskurven dienen als Grundlage zur Erstellung von Mittelwertskurven in 10-Minuten-Intervallen für jede der drei Patientengruppen. Diese werden als Maß für die durchschnittliche Drüsenleistung vor, nach 170 mCi sowie nach 270 mCi J-131 numerisch und graphisch ausgedruckt. Eine statistische Prüfung der 10-Minuten-Intervalle der einzelnen Mittelwertskurven auf signifikante Unterschiede schließt sich an (WILCOXON-Test für Paardifferenzen).

2.) Die numerischen Funktionsmaßzahlen (MAX, TMAX, INT 1-5, INT 6-10, INT 10-15, EXKAP) werden ebenfalls je Untersuchungsgruppe gemittelt und außerdem mit dem WILCOXON-Test im intraindividuellen Vergleich statistisch geprüft.

3.) Aus den gespeicherten Funktionskurven lassen sich eine große Anzahl weiterer, im Rahmen dieser Arbeit neu eingeführter Maßzahlen errechnen. Diese

PROGRAMMTEIL	RECHENOPERATION	ERLÄUTERUNG
1. Aufnahme	$N_u\ (t,x,y);$	N_u: Impulszahl eines Matrix-Bildpunktes (Pixel) der ANGER-Kamera; (t = 1,90 [min]; x = 1,64; y = 1,64)
2. Speicherung der Rohdaten	$N_u\ (t,x,y);$	Kernspeicher ⟶ Plattenspeicher ⟶ Magnetband
3. Korrektur der Detektorinhomogenität ("flood-correction")	$N\ (t,x,y) := N_u(t,x,y) \mid K(x,y);$	K(x,y): Impulszahl des entsprechenden Pixels aus Aufnahme eines homogenen Flächenphantoms (Korrekturmatrix)
4. Regions-of-Interest (ROI)	$x_1 - x_2,\ y_1 - y_2;$	Eingrenzung von gll. parotides (li. u. re.), gll. submandibulares (li. u. re.) sowie li. Orbita ("vaskulärer Untergrund") $x_1, x_2; y_1, y_2$: gewählte ROI-Grenzen
5. Normierung auf ROI-Größe	$N(t) := \frac{\sum_{x_1}^{x_2} \sum_{y_1}^{y_2} N\ (t,x,y)}{(x_2 - x_1) \cdot (y_2 - y_1)};$	Impulssumme innerhalb der ROI durch Anzahl der Pixels der ROI = Wert der Funktionskurve zum Zeitpunkt t
6. Korrekturen für a) Dosisbeziehung	$N := N(t) \cdot 100.000/(G \cdot (N_s - N_o));$	Beziehung auf 100.000 Ipm verabreichter Dosis (1 000 Ipm = 1 % uptake) $N_s - N_o$: Nettoaktivität der Spritzenvormessung in Luft G : Korrekturfaktor (0,75) für ca. 2 cm Weichteilüberlagerung der Speicheldrüsen
b) Radioaktiven Zerfall	$N := N \cdot e^{\lambda t};\ \lambda = \ln 2 / HWZ;$	HWZ = 360 min.
c) Vaskulären Untergrund	$N := N - N_b;$	Subtraktion der Untergrundaktivität, N_b (aus ROI über linker Orbita)
7. Seitenmittelwert	$N := (N_{li} + N_{re}) / 2;$	Mittelwertskurven für gll. parotides und gll. submandibulares aus Einzelkurven
8. Kurvenglättung	$N := (N_{t-1} + N_t + N_{t+1}) / 3;$	"3-Punkt"-Glättung zur Elimination von Ausreißern; Darstellung von Kurven-Tendenzen
9. Im Einzelfall: Normierung des Exkretionszeitpunktes	$N_{Exkr.} := N_{60};$	Falls Exkretion nicht exakt 60 min p.i.
10. Kurvenspeicherung	$N(t = 1,90);$	Je nach Untersuchungstermin in Datei 0, I oder II

Statistische Auswertung

Tab. 2: Reihenfolge der Operationen, die zur Gewinnung statistisch auswertbarer Impuls-Zeit-Kurven aus den Bildpunkten der Kameraaufnahmen führen

sind, ebenso wie die Routinemaßzahlen, auf signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zu überprüfen.

Als Beispiele für solche neu definierten Maßzahlen seien genannt:

a) charakteristische Kurvenpunkte in der 10., 60., 64. und 70. Minute (z.B. P10 = 10-Minutenuptake).

b) Flächenintegrale aus der Phase des erneuten Kurvenanstiegs nach maximaler Exkretion (INT 60-64, INT 65-70).

c) Summe der Parotis- und Submandibulardrüsen-Exkretion.

d) Verhältniszahlen der Sekretions- bzw. Exkretionswerte von gll. parotides und gll. submandibulares.

Zur Signifikanzprüfung dient auch hier der WILCOXON-Test für Paardifferenzen.

Als Signifikanzniveau bei zweiseitiger Prüfung gilt jeweils $\alpha = 0{,}05$.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Glandulae parotides

1.) Die Betrachtung der Kurvenverläufe bei den drei Untersuchungsgruppen läßt bereits erkennen, daß deutliche Unterschiede der Nuklidakkumulation in den Speicheldrüsen bestehen (Abb. 4). Diese Unterschiede sind am deutlichsten ausgeprägt im Zeitraum zwischen der 10. und 60. Minute p.i. Hier lassen sich signifikante Abnahmen der Sekretionsleistung schon für die Gruppe I sichern, die mit 170 mCi J-131 be-

lastet wurde. Nach 270 mCi nimmt diese Leistungsminderung weiter zu, wiederum sind die Unterschiede zu den anderen Gruppen teilweise hochsignifikant (Tab. 3).

Die durchschnittliche Leistungseinschränkung der Ohrspeicheldrüsen, errechnet aus signifikant verschiedenen Kurvenintervallen der drei Untersuchungsgruppen, beträgt nach 170 mCi J-131 etwa 26 % des Ausgangswertes. Nach 270 mCi J-131 nimmt die Drüsenleistung um etwa 42 % ab (siehe Tab. 7).

2.) Der Vergleich der in der Routineauswertung verwendeten Funktions-Maßzahlen führt zu einem ähnlichen Ergebnis. Für die Flächenintegrale aus der Phase des initialen Kurvenanstiegs ergeben sich signifikante Abnahmen zwischen den Gruppen O und I, sowie I und II (Tab. 4). Die Gesamtexkretion weist ebenfalls einen stetigen, teilweise hochsignifikanten Rückgang auf. Weniger ausgeprägt ist die Änderung der maximalen Nuklidaufnahme (MAX). Der Zeitpunkt des Akkumulationsmaximums (TMAX) liegt in allen drei Kollektiven relativ konstant bei 49 Minuten (s. Tab. 9).

Die anhand der Routine-Maßzahlen ermittelte durchschnittliche Verminderung der Parotis-Leistung beträgt nach 170 mCi J-131 ca. 20 %, nach 270 mCi J-131 etwa 40 %. Hierbei wurden wiederum nur signifikante Abnahmen gemittelt (s. Tab. 8).

3.) Die neu definierten Funktionsmaßzahlen erwiesen sich als weniger aussagekräftig als die im Routineprogramm verwendeten. Lediglich der Wert des 10-Minuten-uptake (P10) spiegelt, nach Kurvenglättung, die Unterschiede zwischen den Patientengruppen zuverlässig wider (Tab. 4 und 8). Es ergab sich eine Abnahme von 0,25 %-uptake vor, über 0,21 %-uptake nach 170 mCi auf 0,15 %-uptake nach 270 mCi J-131. Damit liegt die Änderung

Intervall [min]		1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0	0,16 ± 0,01	0,30 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,40 ± 0,04	0,43 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,19 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,03
	I	0,14 ± 0,01	0,24 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,02
	II	0,10 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,25 ± 0,04	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,02
WILCOXON-Test	0/I	n.s.	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	0/II	n.s.	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	I/II	n.s.	n.s.	<0,01	<0,05	n.s.	<0,05	<0,01	n.s.	n.s.

Tabelle 3: Gll. parotides: Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) aus 10-Minuten-Intervallen der Funktionskurven in %-uptake und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Text

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

		0	I	II
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	INT 1 - 5	0,53 ± 0,06	0,50 ± 0,04	0,37 ± 0,05
	INT 6-10	1,03 ± 0,08	0,89 ± 0,06	0,63 ± 0,06
	INT 10-15	1,65 ± 0,13	1,37 ± 0,10	0,97 ± 0,10
	P 10	0,25 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,15 ± 0,01
	MAX	0,50 ± 0,06	0,38 ± 0,04	0,29 ± 0,04
	EXKAP	0,36 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,13 ± 0,04
		0/I	I/II	0/II
WILCOXON - Test	INT 1 - 5	n.s.	<0,01	<0,01
	INT 6-10	n.s.	<0,01	<0,01
	INT 10-15	<0,05	<0,01	<0,01
	P 10	<0,05	<0,01	<0,01
	MAX	<0,05	n.s.	n.s.
	EXKAP	<0,05	<0,01	<0,05

Tabelle 4: Gll. parotides:
Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Funktionsmaßzahlen in %-uptake und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Test

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

(-16 % bzw. -41 %) in der Größenordnung der Abnahme der anderen Sekretionsmaßzahlen.

Zusammenfassend ergibt sich für die Ohrspeicheldrüse eine Leistungsminderung nach 270 mCi J-131 auf etwa 60 % des Ausgangswertes. Für die Sekretionsleistung wird dieser Wert am zuverlässigsten durch das Flächenintegral der Minuten 10 bis 15, sowie durch den Wert des 10-Minuten-uptake wiedergegeben. Ebenso verläßlich gibt die Exkretionskapazität, bezogen auf %-uptake, die Änderung der Speichelausschüttung wieder.

4.3.2. Glándulae submandibulares

1.) Weniger deutlich als bei den Parotiden fällt der Verlauf der Submandibulardrüsen-Mittelwertskurven zwischen den Untersuchungsterminen ab. Obwohl zwischen den Kollektiven eine stetige Abnahme der Werte der einzelnen 10-Minuten-Intervalle zu erkennen ist (Abb. 5, Tab. 5), treten signifikante Unterschiede erst nach 270 mCi J-131 auf. Die Funktionskurven der Kollektive I und II unterscheiden sich vor allem in den Abschnitten zwischen der 20. und 40. Minute deutlich, sowie nach der 50. Minute.

Die durchschnittliche Abnahme der Nuklidakkumulation ist bei den gll. submandibulares deutlich geringer (31 %) als bei den gll. parotides (42 %, siehe Tab. 7).

2.) Die geringe Leistungsminderung nach 170 mCi J-131 spiegelt sich in den abgeleiteten Funktionsmaßzahlen wider (Tab. 6). Eine signifikante Veränderung ist nur zwischen den Gruppen I und II, sowie 0 und II festzustellen. Ein Unterschied zwischen den Kollektiven vor und nach 170 mCi J-131 läßt sich statistisch nicht sichern. Auch der Zeitpunkt des Kurvenmaximums, im Durchschnitt zwischen der 44. und 47. Minute gelegen (s. Tab. 9), sowie der erreichte Maximalwert ändern sich nicht signifikant (Tab. 6).

Die Flächenintegrale der ersten 15 Minuten nehmen ebenso wie die Exkretionswerte erst nach 270 mCi J-131 deutlich ab (Tab. 6).

Die durch die bisher verwendeten Routine-Maßzahlen gemessene Abnahme der Drüsenleistung liegt im Durchschnitt der signifikant veränderten Werte für die gll. submandibulares bei 32 % nach 270 mCi J-131 (gll. parotides: 40 %, vgl. Tab. 8).

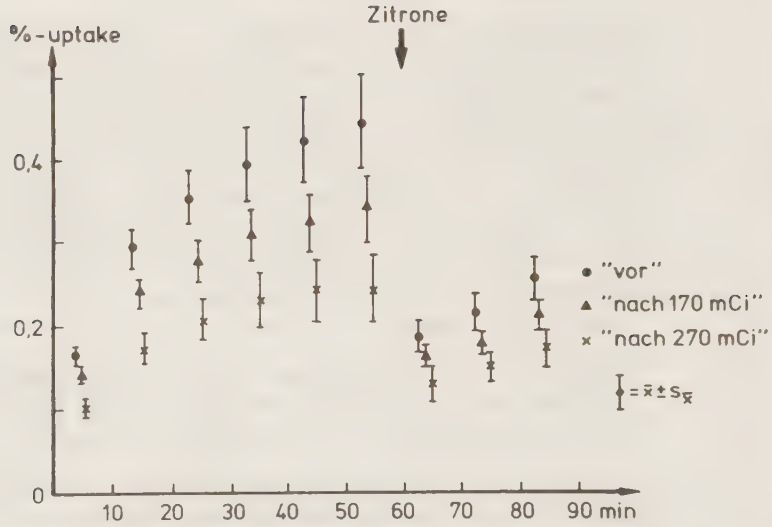


Abb. 4: Aktivitäts-Zeit-Kurven der gll. parotides:

0: (n = 20, vor J-131)
I: (n = 20, nach 170 mCi J-131)
II: (n = 12, nach 270 mCi J-131)

3.) Auch bei der Untersuchung der Submandibulardrüsen zeigt sich, daß neben den bisher routinemäßig benutzten weitere Funktionsmaßzahlen keine wesentlichen neuen Erkenntnisse erbringen. Wieder ist es nur der Meßwert für den 10-Minuten-uptake (P10) der geglätteten Kurven, der als ebenso aussagekräftig erscheint wie die Routinemaßzahlen. Im Vergleich zum Maximalwert der Nuklidakkumulation liegt der 10-Minuten-uptake bei den Submandibulardrüsen

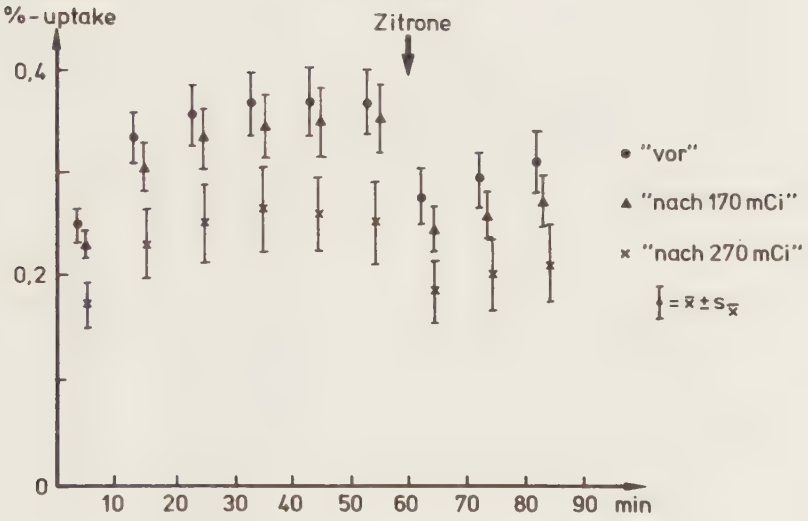


Abb. 5: Aktivitäts-Zeit-Kurven der gll. submandibulares:
0: (n = 20, vor J-131)
I: (n = 20, nach 170 mCi J-131)
II: (n = 12, nach 270 mCi J-131)

höher als bei den Parotiden: ein Zeichen für die raschere Sekretion dieser Drüsen. Die Werte, in der Reihenfolge nach zunehmender Strahlenbelastung, liegen für P10 bei 0,32 %, 0,29 % und 0,21 % uptake (vgl. Tab. 6).

Bis auf den Absolutwert des Maximums (MAX) und dessen Zeitwert (TMAX) eignen sich zur Beschreibung der Leistung der gll. submandibulares die gleichen Maßzahlen wie bei den gll. parotides. Besonders hervorzuheben sind

Intervall [min]		1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0	0,26 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,28 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,30 ± 0,03
	I	0,23 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,36 ± 0,04	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,28 ± 0,03
	II	0,17 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,26 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,04
WILCOXON-Test	0/I	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	0/II	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	I/II	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.	<0,05	<0,05	n.s.	<0,05	n.s.

Tab. 5: Gll. submandibulares: Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) aus 10-Minuten-Intervallen der Funktionskurven in %-uptake und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Test

0: vor J 131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

		0	I	II
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	INT 1 - 5	1,06 ± 0,07	0,99 ± 0,06	0,75 ± 0,09
	INT 6-10	1,47 ± 0,10	1,31 ± 0,09	0,97 ± 0,13
	INT 10-15	1,98 ± 0,14	1,80 ± 0,13	1,36 ± 0,19
	P 10	0,32 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,21 ± 0,04
	MAX	0,44 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,33 ± 0,05
	EXKAP	0,19 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,14 ± 0,04
		0/I	I/II	0/II
WILCOXON-Test	INT 1 - 5	n.s.	<0,05	<0,05
	INT 6-10	n.s.	<0,05	<0,05
	INT 10-15	n.s.	<0,05	<0,05
	P 10	n.s.	<0,05	<0,05
	MAX	n.s.	n.s.	n.s.
	EXKAP	n.s.	<0,05	<0,05

Tab. 6: Gll. submandibulares:

Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Funktionsmaßzahlen in %-uptake und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Test

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

hierbei das Flächenintegral der 10. bis 15. Minute sowie der neu eingeführte 10-Minuten-uptake für die Sekretionsleistung, außerdem die Exkretionskapazität. Mit Hilfe dieser drei Maßzahlen ist die Leistung beider Drüsenpaare ausreichend genau quantitativ zu beschreiben.

Eine vergleichende Übersicht der prozentualen Veränderungen einzelner Kurvenabschnitte sowie der Funktionsmaßzahlen geht, zusammen mit Angaben zur Signifikanz im WILCOXON-Test, aus den Tabellen 7 und 8 hervor.

Intervall [min]		1 - 10 P	11 - 20 P	21 - 30 P	31 - 40 P	41 - 50 P	51 - 60 P	61 - 70 P	71 - 80 P	81 - 90 P
I/0	P.	- 13 n.s.	- 19 <0,05	- 21 <0,05	- 22 <0,05	- 24 <0,05	- 23 n.s.	- 13 n.s.	- 17 n.s.	- 19 n.s.
	S.	- 8 n.s.	- 8 n.s.	- 6 n.s.	- 6 n.s.	- 6 n.s.	- 4 n.s.	- 11 n.s.	- 11 n.s.	- 12 n.s.
II/I	P.	- 28 n.s.	- 27 n.s.	- 25 <0,01	- 26 <0,05	- 26 n.s.	- 29 <0,05	- 21 <0,01	- 17 n.s.	- 19 n.s.
	S.	- 26 n.s.	- 25 <0,05	- 24 <0,05	- 23 n.s.	- 26 <0,05	- 28 <0,05	- 25 n.s.	- 24 <0,05	- 23 n.s.
II/0	P.	- 37 n.s.	- 41 <0,01	- 41 <0,01	- 42 <0,05	- 43 <0,05	- 45 n.s.	- 31 n.s.	- 31 n.s.	- 34 n.s.
	S.	- 32 n.s.	- 31 <0,05	- 29 n.s.	- 28 n.s.	- 30 n.s.	- 31 n.s.	- 33 n.s.	- 32 n.s.	- 32 n.s.

Tab. 7: Prozentuale Veränderungen des Kurvenverlaufs in 10-Minuten-Intervallen und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Test (P. = gll. parotides, S. = gll. submandibulares)

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

		INT 1-5	P	INT 6-10	P	INT 10-15	P	P 10	P	MAX	P	EXKAP	P
I/O	Parotides	- 7	n.s.	- 13	n.s.	- 17	<0,05	- 16	<0,05	- 23	<0,05	- 25	<0,05
	Submandibulares	- 7	n.s.	- 11	n.s.	- 9	n.s.	- 11	n.s.	- 5	n.s.	+ 11	n.s.
II/I	Parotides	- 27	<0,01	- 30	<0,01	- 29	<0,01	- 30	<0,01	- 26	n.s.	- 51	<0,05
	Submandibulares	- 24	<0,05	- 26	<0,05	- 24	<0,05	- 25	<0,05	- 21	n.s.	- 30	<0,05
II/O	Parotides	- 32	<0,01	- 39	<0,01	- 41	<0,01	- 41	<0,01	- 43	n.s.	- 57	<0,01
	Submandibulares	- 29	<0,05	- 34	<0,05	- 31	<0,05	- 33	<0,05	- 25	n.s.	- 21	<0,05

Tab. 8: Prozentuale Veränderungen der Funktionsmaßzahlen zwischen den Untersuchungsgruppen und Irrtumswahrscheinlichkeit P im WILCOXON-Test

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

Die Gipfelzeit-Mittelwerte der Untersuchungsgruppen (keine signifikanten Änderungen) sind in Tab. 9 zusammengestellt.

[min]	0	I	II
gll. parotides	48,9 ± 13,0	49,6 ± 9,1	48,9 ± 9,1
gll. submandibulares	45,6 ± 12,7	46,5 ± 14,3	43,5 ± 17,2

Tab. 9: Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Gipfelzeiten der Funktionskurven (TMAX) in Minuten
(Keine signifikanten Unterschiede im WILCOXON-Test)

0: vor J-131 (n = 20)
I: nach 170 mCi J-131 (n = 20)
II: nach 270 mCi J-131 (n = 12)

4.3.3. Speichelmenge

Das objektive Kriterium der geschilderten Mißempfindungen nach einer Radiojodtherapie ist eher die reduzierte Speichelmenge als die Abnahme von Funktionsmaßzahlen, die allerdings dem Untersucher Ausmaß und Lokalisation der Schäden anzeigen. Deshalb wird als Maß für die Speichelmenge eine weitere Größe untersucht: die Summe der auf Reiz in die Mundhöhle abfließenden Aktivität aus allen vier großen Speicheldrüsen. Diese erzeugen bekanntlich über 90 % des Mundspeichels (33).

Aus der Betrachtung der verwendeten Funktionskurven geht hervor, daß die Speichelexkretion etwa 4 Minuten nach Zitronensaft-Stimulation beendet ist. Ein erneuter Kurven-

anstieg beginnt allerdings erst nach der 65. Minute. Die Summe der zwischen der 60. und 64. Minute aus den Speicheldrüsen abgeströmten Radioaktivität mag deshalb als Maß für diejenige Speichelmenge gelten, die nach Geschmacksreiz im Mund zur Verfügung steht.

Setzt man die ausgeschüttete Speichelmenge vor der Radiojodtherapie gleich 100 %, so ergibt sich eine Abnahme auf etwa 80 % nach 170 mCi J-131. Nach 270 mCi J-131 stehen schließlich nur noch 56 % der ursprünglichen Menge an Speichel zur Verfügung. Die Abnahme ist zwischen den Untersuchungsgruppen I und II im WILCOXON-Test auf dem Niveau $\alpha = 0{,}05$ signifikant (Tab. 10).

Δ 60. min - 64. min [%-uptake]	Gruppe 0 (n = 20)	Gruppe I (n = 20)	Gruppe II (n = 12)
	0,81 ± 0,07	0,66 ± 0,05	0,46 ± 0,03
		n.s.	P < 0,05

Tab. 10: Summe der zwischen 60. und 64. Minute nach Reiz aus gll. parotides und gll. submandibulares entleerten Aktivität vor, nach 170 mCi und nach 270 mCi J-131 in %-uptake ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) und Signifikanzen im WILCOXON-Test.

4.3.4. Normbereiche der gesunden Speicheldrüsen

Obwohl es problematisch erscheint, die Speicheldrüsenleistung thyreoidektomierter Patienten ohne Einschränkungen mit dem Sekretions- und Exkretionsverhalten bei gesunden Personen zu vergleichen, wurde der Versuch unternommen, aus den vorliegenden Daten 95 % - Toleranzbereiche der Speicheldrüsenfunktionen zu erstellen. Die Mittelwerte, Stan-

dardabweichungen und 2s - Toleranzgrenzen der untersuchten thyreoidektomierten Patienten vor Radiojodtherapie sind in Tab. 11 zusammengestellt.

gll. parotides	$\bar{x}$	s	$\bar{x} \pm 2s$
INT 1 - 5	0,54	0,26	0,02 - 1,06
INT 6-10	1,03	0,37	0,29 - 1,77
INT 10-15	1,65	0,59	0,47 - 2,83
P 10	0,25	0,09	0,07 - 0,43
MAX	0,50	0,25	0 - 1,00
EXKAP	0,36	0,18	0 - 0,72
gll. submand.			
INT 1 - 5	1,06	0,32	0,42 - 1,70
INT 6-10	1,47	0,42	0,63 - 2,31
INT 10-15	1,98	0,62	0,74 - 3,22
P 10	0,32	0,10	0,12 - 0,52
MAX	0,44	0,17	0,10 - 0,78
EXKAP	0,19	0,08	0,03 - 0,35

Tab. 11: Mittelwerte, Streubreiten und 2s-Bereiche der Funktionsmaßzahlen bei 20 thyreoidektomierten Patienten vor J-131-Therapie [%-uptake]

Auf Grund der starken Streuung der Einzelwerte lassen sich aus diesen Ergebnissen lediglich sehr großzügige Kriterien der minimalen Leistung gesunder Speicheldrüsen ableiten. So ist zu erwarten, daß eine gesunde Ohrspeicheldrüse zwischen 10. und 15. Minute mindestens 0,5 %-uptake, eine Un-

terkieferdrüse mindestens 0,75 %-uptake aufweist. Beide Drüsen sollten zumindest ein meßbares Quantum des Testnuklids ausscheiden können.

Wendet man diese Minimalkriterien nun auf das vorliegende Untersuchungsgut an, so stellt sich heraus, daß vor der Radiojodtherapie bei keinem Patienten eine dermaßen quantitativ definierte Speicheldrüsenstörung vorliegt. In der Gruppe nach 270 mCi J-131 jedoch sind solche Störungen in 4 von 12 Fällen (33 %) bei mindestens einer Speicheldrüse festzustellen. Dieses Ergebnis ist zwar auf Grund der kleinen Fallzahl mit Vorbehalt zu werten, im Vergleich zur Querschnitt-Studie im ersten Teil der Arbeit ergibt sich jedoch eine ähnliche Häufigkeit der Strahlenschäden. Dort beträgt der Anteil der Patienten, die nach mindestens 170 mCi J-131 an ausgeprägten Funktionseinbußen der Speicheldrüsen litten, 28 %.

4.3.5. Fallbeispiele

Es sollen drei Patienten vorgestellt werden, deren Speicheldrüsenleistung geeignet erscheint, einige besondere Gesichtspunkte der vorliegenden Verlaufstudie zu demonstrieren. Einen Überblick gibt Tabelle 12.

1.) Frau SCH., M.; geb. 1943

Die Patientin stand dreimal zur Speicheldrüsenszintigrafie zur Verfügung. Direkt nach der Thyreoidektomie waren die Kurvenverläufe unauffällig, lediglich eine relativ geringe stimulierbare Exkretion der gll. submandibulares war festzustellen. Der Typ der Funktionskurven änderte sich bei der Patientin während des Untersuchungszeitraumes kaum: eine relativ starke spontane Exkretion war bei allen Untersuchungen konstant.

		gll. parotides				gll. submandibulares			
		Kurventyp	MAX	INT 10-15	EXKAP	Kurventyp	MAX	INT 10-15	EXKAP
Sch., M.	0:	spontane Exkretionen	0,61	2,19	0,43	geringe Stimulierbarkeit	0,58	1,41	0,12
w.	I:	starke spontane Exkr.	0,38	1,64	0,26	"	0,45	1,15	0,19
36 Jh.	II:	spontane Exkretionen	0,33	1,78	0,25	"	0,45	1,01	0,16
M., Th.	0:	geringe spont.Exkr.	0,45	1,89	0,35	starke spont. Exkretionen	0,33	1,41	0,14
m.	I:	"	0,11	0,54	0,08	"	0,12	0,54	0,06
42 Jh.	II:	-	-	-	-	-	-	-	-
H., M.	0:	flacher Kurvenanstieg	0,56	1,37	0,45	geringe spontane Exkr.	0,51	1,86	0,16
w.	I:	geringe spont.Exkr.	0,25	0,90	0,12	"	0,33	1,39	0,08
58 Jh.	II:	flacher Kurvenanstieg	0,26	0,80	0,14	"	0,21	0,82	0,14

Tab. 12: Verlauf der Speicheldrüsenfunktion nach hochdosierter J-131-Therapie
Funktionsmaßzahlen in %-uptake und Beschreibung der Kurventypen anhand von charakteristischen Fallbeispielen

0: vor Radiojod
I: nach 170 mCi J-131
II: nach 270 mCi J-131

Die Sekretionsleistung der Parotiden bei der Voruntersuchung lag im oberen Bereich der verglichenen Patienten (INT 10-15: 2,19 %-uptake), die der Submandibulardrüsen mit 1,41 %-uptake (INT 10-15) eher niedrig.

Bemerkenswert ist hier, daß nach einem deutlichen Abfall von 20 % (gll. parotides) bzw. 30 % (gll. submandibulares) nach 170 mCi J-131 bei der 2. Nachuntersuchung keine weitere deutliche Leistungsminderung festzustellen war.

2.) Herr M., TH.; geb. 1937

Herr M. konnte nur einmal, nach 170 mCi J-131, nachuntersucht werden. Es fiel auch hier eine kräftige Spontan-Exkretion der gll. submandibulares auf, trotzdem waren diese Drüsen gut stimulierbar. Allerdings wirkte sich die frühe spontane Speichelausschüttung auf die Funktionsmaßzahlen aus den initialen Kurvenabschnitten aus: einer durchschnittlichen Parotissekretion steht eine relativ geringe Sekretionsleistung der Submandibulardrüsen gegenüber (INT 10-15: 1,41 %-uptake).

Der Patient wird als Beispiel für eine äußerst heftige Strahlenreaktion der Speicheldrüsen aufgeführt. Zwischen beiden Funktionsszintigrafien, die im Abstand von 19 Monaten angefertigt wurden, gingen die Parotisleistung um ca. 70 %, die der Submandibulardrüsen gar um etwa 80 % zurück - der Durchschnitt aus 20 Studien nach 170 mCi J-131 liegt bei etwa jeweils 30 %.

3.) Frau H., M.; geb. 1921

Diese Patientin konnte in den Jahren 1978 und 1979 insgesamt dreimal untersucht werden. Schon die Voruntersuchung zeigte einen relativ trägen Anstieg der Parotiskurve, während die Submandibulardrüsen regelrecht sezernierten. Dies zeigt sich gut in den abgeleiteten Maßzahlen (INT 10-15:

1,37 % bzw. 1,86 %-uptake). Die Exkretionswerte ließen keine Auffälligkeiten erkennen.

Eine deutliche Abnahme aller Werte war bereits nach 170 mCi J-131 festzustellen, die Parotisdrüsen waren hierbei stärker betroffen. Ein weiterer starker Rückgang der Leistung ist nur am Sekretionsverhalten der gll. submandibulares zu bemerken. Die Exkretionswerte gingen nicht weiter zurück.

Frau H. verdeutlicht eine Tendenz, die sich bei vielen Patienten zeigte: das sekretorische Gewebe der Ohrspeicheldrüsen reagiert bereits nach 170 mCi J-131 deutlich, während bei den Unterkieferdrüsen die größere Leistungsminderung erst zwischen 170 mCi und 270 mCi J-131 eintritt.

Die Sekretionsleistung verringerte sich bei der Patientin in den gll. parotides um 40 %, in den gll. submandibulares um etwa 55 % des ursprünglichen Wertes.

Zu den vorgestellten wie auch den anderen untersuchten Patienten ist zu bemerken, daß der Typ der Funktionskurven jeweils relativ konstant in den einzelnen Untersuchungen zur Darstellung kommt. Der Kurventyp wird vor allem durch Auftreten und Ausmaß einer spontanen Aktivitätsausschüttung vor Stimulation bestimmt. Allerdings ist in allen Fällen eine Abnahme der Funktionsmußzahlen zu erfassen, wenngleich auch Grad und Zeitpunkt der radiogenen Schädigung interindividuell stark unterschiedlich sind.

4.4. Diskussion

Die Querschnitts-Erhebung in Abschnitt 3 der vorliegenden Arbeit erbringt den Nachweis, daß Speicheldrüsenstörungen nach hochdosierter J-131-Therapie signifikant häufiger auftreten als im Vergleichskollektiv vor Strahlenbelastung. Die vermutete Dosisabhängigkeit der Leistungsminderung geht aus der Längsschnitt-Beobachtung in Abschnitt 4 hervor. Verläßliche, subjektive Angaben der Patienten in bezug auf ihre Mißempfindungen wegen des geringeren Speichelflusses konnten nicht erhoben werden, was auf eine zum Teil ausgeprägte Indolenz gegenüber den beschriebenen Beschwerden (4, 26, 62) zurückzuführen sein mag.

Die von ALBRECHT und CREUTZIG (4) beschriebene geringere Strahlenempfindlichkeit der Submandibulardrüsen im Vergleich zu den Ohrspeicheldrüsen kann mit den vorliegenden Ergebnissen bestätigt werden. THEURING et al. (81) kamen nach lokaler Röntgenbestrahlung bei Mäusen zu einem ähnlichen Ergebnis: die gll. submandibulares zeigten erst nach höheren Strahlendosen Ausfälle als die gll. parotides.

Der Rückgang der Speichelproduktion kann bis zur vollständigen Asialie führen mit den bekannten Folgen wie Geschmacksverlust, erschwerte Nahrungsaufnahme und Schädigung von Mundschleimhaut und Zähnen (4, 26, 62). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeiten dürfte dieses Endstadium der Leistungseinschränkung bei einzelnen Patienten bereits bei Aktivitätsdosen um 0,5 Ci J-131 eintreten. Der individuellen Disposition, dem zeitlichen Abstand zwischen den Einzelgaben sowie dem Ausmaß speichernden Schilddrüsenrest- bzw. Metastasengewebes kommt hierbei große Bedeutung zu.

Als histologische Korrelate der beschriebenen Funktionsausfälle werden folgende Mechanismen der radiogenen Zellschädigung in den Speicheldrüsen diskutiert:

1) Untergang eines Teils der sezernierenden Acinuszellen (47);
2) Defekte an den für Stoffwechsel und Zellteilung zuständigen Enzymsystemen (65, 81);
3) entzündliche Gewebeveränderungen, die über Ödembildung zur Strahlenzirrhose führen (20, 26, 29, 46, 74).

Um das Ausmaß solcher Schäden möglichst gering zu halten, gilt es bei der Indikationsstellung zur Radiojodtherapie einige Gesichtspunkte zum Schutz der Speicheldrüsen zu berücksichtigen.

So könnte das Risiko von Strahlenschäden durch größere zeitliche Abstände zwischen den Radiojodgaben verringert werden, soweit die Grundkrankheit dies zuläßt. Auch sollte nach einer J-131-Therapie auf Symptome des verminderten Speichelflusses geachtet werden; Mundtrockenheit und Geschmacksverlust gibt der Patient oft erst auf gezieltes Befragen an. Weiterhin ist der Verzicht auf eine zusätzliche J-131-Behandlung, sozusagen "sicherheitshalber", bei nicht mehr nachweisbarem, speicherndem Schilddrüsenrest- oder Metastasengewebe anzuraten: jede weitere J-131-Dosis ginge jetzt verstärkt zu Lasten der Speicheldrüsen.

Sowohl Konzentration (33, 43, 79) als auch Verweildauer des radioaktiven Jods in den Drüsen können durch eine konsequente Anregung des Speichelflusses während der J-131-Therapie verringert werden. Dies kann einfach durch das Lutschen von Zitronenbonbons oder das Kauen von Kaugummi geschehen.

Die angegebenen Normgrenzen für die Leistung der gesunden Speicheldrüse sind aufgrund der starken interindividuellen Streuung der Einzelwerte sehr weit gefaßt. Diskrete Leistungsminderungen, wie sie gerade nach Radiojod häufig auftreten, sind nur mittels der Längsschnittbeobachtung des einzelnen Patienten sicher zu erfassen. Somit erscheint die Speicheldrüsen-Funktionsszintigrafie als wichtiger Bestandteil der Nachsorge bei Patienten mit Schilddrüsen-Karzinom und Radiojodtherapie (vgl. BÖRNER und REINERS (15)).

In Tabelle 13 sind die eigenen Ergebnisse denen anderer Autoren gegenübergestellt. Da in den angegebenen Veröffentlichungen ebenfalls die Gesamtexkretion zur Messung der Exkretionsleistung herangezogen wird, sind die unterschiedlichen Verfahren ausreichend vergleichbar. Allerdings erscheint der Vergleich der auf %-uptake bezogenen Werte vorteilhafter, da die auf die erreichte Maximalakkumulation in den Drüsen bezogene Gesamtexkretion (% MAX) stärker vom Stimulationszeitpunkt, zum Teil auch vom angewandten Auswerteverfahren abhängt.

Zur Methodik der Untersuchung ist zu bemerken, daß die Stimulation der Speichelexkretion mit Zitronensaft gegenüber der mit Pharmaka durchgeführten (z.B. 35, 71, 73) den Vorteil der pharmakologischen Indifferenz besitzt. Außerdem wird durch Zitronensaft die physiologische Anregung des Speichelflusses bei Nahrungsaufnahme besser nachgeahmt.

Die Subtraktion der vaskulären Untergrunds-Aktivität läßt die aktive Drüsenleistung deutlich hervortreten. Bei anderen Verfahren (z.B. 47, 71) beeinflußt das Anfluten von Radioaktivität in den großen Gefäßen des Kopf-Hals-Bereiches die Meßwerte der ersten Minuten.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann die aktive Leistung des Drüsenparenchyms gut mit Maßzahlen beschrieben werden,

	ALBRECHT u. CREUTZIG (4)	REINERS et al. (63)	zum WINKEL et al. (83)	Eigene Ergebnisse	Eigene Ergebnisse	HUG (45)
vor J-131	-		-	-	-	-
n	16		304	20	20	41
gll. parotides	53 ± 11	———	68 ± 4	72 ± 2	0,36 ± 0,04	0,35 ± 0,14
gll. submandibulares	41 ± 10		61 ± 3	42 ± 3	0,19 ± 0,02	-
Mittlere J-131-Dosis [mCi]	0 - 300	170 - 430		170 - 270	170 - 270	
n	27	20		32	32	
gll. parotides	44 ± 12	55 ± 4	———	65 ± 3	0,21 ± 0,04	———
gll. submandibulares	39 ± 9	41 ± 3		50 ± 4	0,18 ± 0,04	
Hohe J-131-Dosis [mCi]	500 - 1000					
n	15	———	———	———	———	———
gll. parotides	29 ± 8					
gll. submandibulares	36 ± 10					
	Exkretionskapazität in % des Maximums				Ex.Kap. in %-uptake	

Tab. 13: Literaturvergleich zur Exkretionskapazität ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) von gll. parotides und gll. submandibulares nach verschiedenen therapeutischen J-131-Dosen.

die aus den Funktionskurven der entsprechenden Drüsen abgeleitet werden. Für die Sekretionsleistung eignen sich hierfür Flächenintegrale aus der Phase des initialen Kurvenanstiegs, insbesondere das Integral über den Werten der Minuten 10 mit 15. Bei rechnerisch geglätteten Kurven beschreibt auch der 10-Minuten-uptake das Sekretionsverhalten befriedigend genau.

Die Exkretionsleistung kann durch die Gesamtexkretion wiedergegeben werden, die Summe aus spontaner und stimulierter Nuklidausschüttung über den Drüsen.

Alle beschriebenen Maßzahlen lassen sich vorteilhaft auf die verabreichte Dosisaktivität beziehen (%-uptake).

Die Aussagekraft des Maximalwertes der Nuklidakkumulation sowie dessen Zeitpunkt ist nach den vorliegenden Ergebnissen gering. Im Gegensatz zu ALBRECHT und CREUTZIG (4) konnte eine signifikante Änderung dieser Werte nach hochdosierter J-131-Therapie nicht festgestellt werden. Spontane Speichelausschüttungen, die bei nüchternen Patienten häufig auftreten, können beide Werte stark beeinflussen.

Als methodische Konsequenz aus der vorliegenden Arbeit folgt, daß das bisher verwendete Routine-Auswerteverfahren verkürzt werden könnte, ohne daß wichtige Informationen verlorengingen. Das Auftreten einer Gleichgewichtsphase und des Kurvenmaximums nach etwa 45 Minuten muß nicht abgewertet werden. Die Sekretionsleistung in der Anfangsphase der Untersuchung ist als Hinweis auf das zu erwartende Maximum sehr zuverlässig und nicht so stark von spontanen Aktivitätsausschüttungen belastet. So korreliert die verwendete Maßzahl INT 10-15 nur bei Patienten ohne nennenswerte Spontanexkretion ausreichend mit dem erreichten Akkumulationsmaximum (gll. parotides:

$r = 0{,}93$, $P < 0{,}001$, $n = 15$). Eine Stimulation nach etwa 20 Minuten und die Beendigung der Untersuchung nach weiteren 10 Minuten würde demnach eine ausreichende Beurteilbarkeit der Drüsenleistung gewährleisten. Neu zu definieren wäre allerdings die Exkretionsleistung, die bisher nach Erreichen des Kurvenmaximums gemessen wurde.

Dem Patienten könnte durch die Verkürzung der Untersuchungsdauer manche Unannehmlichkeit des langen, bewegungslosen Liegens unter der ANGER-Kamera erspart werden. Außerdem würde sich die Belegungszeit der finanziell aufwendigen und für andere Untersuchungen ebenfalls dringend benötigten Untersuchungsgeräte deutlich verringern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Form einer Querschnitts-Erhebung wurde die Häufigkeit radiogener Speicheldrüsenschäden in der Nachbehandlung des differenzierten Schilddrüsen-Karzinoms untersucht. Hierzu wurden die Funktions-Szintigrafien von 113 thyreoidektomierten Patienten verglichen: 37 Patienten hatten noch kein Radiojod erhalten, 76 bereits mindestens 170 mCi J-131. Als Kriterien der Schädigung wurden einerseits die fehlende Sekretion von Tc-99m-Pertechnetat in den Drüsen angesehen, andererseits eine nicht meßbare Aktivitätsexkretion nach Stimulation mit Zitronensaft. Es ergab sich eine signifikante Zunahme der Schädigungen mindestens einer Speicheldrüse von 5 % der Fälle vor auf 28 % nach Radiojod. Die gll. parotides waren wesentlich häufiger betroffen als die gll. submandibulares, hierbei handelte es sich überwiegend um Sekretionseinschränkungen.

Zur Längsschnittbeobachtung der vermuteten Dosisabhängigkeit wurde eine funktionsszintigrafische Verlaufskontrolle bei 20 ebenfalls thyreoidektomierten Patienten durchgeführt. Diese wurden vor und nach 170 mCi J-131 untersucht; 12 Patienten konnten auch nach 270 mCi J-131 nachuntersucht werden. Es zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme des Sekretions- und Exkretionsvermögens der Speicheldrüsen, die nach 270 mCi J-131 für die Parotiden bei durchschnittlich 40 %, für die Submandibulardrüsen bei etwa 30 % lag. Diese Leistungsminderungen sind durch Flächenintegrale aus der Phase des initialen Kurvenanstiegs sowie durch die auf die verabreichte Dosis normierte Gesamt-Exkretion gut zu quantifizieren.

An dieser Stelle möchte ich

Herrn Professor Dr.med. Wilhelm Börner

für die Überlassung des Dissertationsthemas herzlich danken, ebenso für die Erlaubnis, an seiner Abteilung arbeiten zu dürfen.

Herrn Professor Dr.med. Walter Kley

danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank und meine Anerkennung gelten in besonderer Weise

Herrn Oberarzt Dr.med. Christoph Reiners

für seine stets freundliche Hilfsbereitschaft und weiterführende Kritik, sowie für zahlreiche interessante Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABRAMSON, A.L., LEVY, L.M., GOODMAN, M., ATTLE, J.N.:
Salivary gland scinti-scanning with technetium 99m pertechnetate.
Laryngoscope 79 (1969) 1105-1117

2. VAN DEN AKKER, H.P., BUSEMANN SOKOLE, E.:
Sequential scintigraphy of the salivary glands with special reference to the oral activity.
Int.J.Oral Surg. 3 (1974) 321-325

3. ALARCÓN-SEGOVIA, D., GONZÁLEZ-JIMENEZ, Y., GARZA, L.R., MAISERRENA, J.:
Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's syndrome.
Am.J.Roentgenol. 112 (1971) 373-379

4. ALBRECHT, H.-H., CREUTZIG, H.:
Funktionsszintigrafie der Speicheldrüsen nach hochdosierter Radiojodtherapie.
Fortschr. Röntgenstrahlen 125,6 (1976) 546-551

5. ALEXANDER, W.D., HARDEN, R.McG., MASON, D.K., SHIMMINS, J., KOSTALAS, H.:
Comparison of the concentrating ability of the human salivary gland for bromine, iodine and technetium.
Arch.oral Biol. 11 (1966) 1205-1207

6. ANCRI, D., LAUDENBACH, P., ZSABO, G.:
Un test radioisotopique de la fonction salivaire.
Rev.Stomat. (Paris) 73 (1972) 285-294

7. BÖRNER, W.:
Verminderung der Strahlenbelastung des Patienten in der Nuklearmedizin bei Verwendung kurzlebiger Radionuklide.
Radiologe 10 (1970) 376-381

8. BÖRNER, W.:
Szintigraphische Darstellung der Kopfspeicheldrüsen.
Med.Klin. 66 (1971) 1496-1501

9. BÖRNER, W.:
Speicheldrüsenfunktions- und Lokalisationsdiagnostik mit Radionukliden.
In: Handbuch der Medizinischen Radiologie
Hrsg.: L. Diethelm, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger
Springer, Heidelberg (1978); Band XV/2, 99-115

10. BÖRNER, W., EICHNER, R., REINERS, CHR., RUPPERT, G., SCHAFFHAUSER, R., SEYBOLD, K.:
Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms.
Ther. Woche 28 (1978) 9272-9291

11. BÖRNER, W., GRÜNBERG, H., MOLL, E.:
Die szintigraphische Darstellung der Kopfspeicheldrüsen mit Technetium 99m.
Med. Welt 1965 (1965) 2378-2380

12. BÖRNER, W., MOLL, E., BAYER, H.:
Die Bedeutung von ^{99m}Tc für die nuklearmedizinische Lokalisationsdiagnostik.
In: Radioisotope in der Gastroenterologie.
Hrsg. G. Hoffmann, B. Delaloye
Schattauer, Stuttgart (1967) 305-314

13. BÖRNER, W., GRÜNBERG, H., MOLL, E.:
Die Speicheldrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Pertechnetat. 4. Jahrestgg.Ges.Nuklearmed., Heidelberg, Oktober 1966.
Hrsg. G. Hoffmann, K.E. Scheer
Schattauer, Stuttgart (1967) 453-458

14. BÖRNER, W., GRÜNBERG, H., MOLL, E.:
Raffung und Sekretion von Jodid und Pertechnetat durch die Kopfspeicheldrüsen.
Hrsg. K. Schuchardt
Thieme, Stuttgart (1972) 26-27

15. BÖRNER, W., REINERS, CHR.:
Die Aufgaben des Nuklearmediziners in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms.
Med. Klin. 75,2 (1980) 80-87

16. BRANDS, TH., BENZ, H.:
Diagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen mit dem radioaktiven Isotop Technetium 99.
Laryng. 3 (1971) 200-207

17. BROWN-GRANT, K.:
Extrathyroidal iodid concentrating mechanisms.
Physiol. Rev. 41 (1961) 189-213

18. BUSEMANN SOKOLE, E., VAN DEN AKKER, H.P.:
Fundamental aspects of sequential salivary gland scintigraphy with technetium-99-m-pertechnetate.
In: Nuklearmedizin. Qualitätskriterien in der Nuklearmedizin.
Hrsg. T. Munckner u. H.A.E. Schmidt
Schattauer, Stuttgart (1977) 807-811

19. BUNDESMINISTER DES INNEREN (Hrsg.):
Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung.
Jahresbericht 1978
Merkur, Troisdorf (1981) 208

20. CHERRY, C.P., GLUCKSMANN, A.:
Injury and repair following irradiation of salivary glands in male rats.
Brit.J.Radiol. 32 (1953) 596

21. COHEN, B., LOGOTHETOPOULOS, J.H., MYANT, N.B.:
Autoradiographic localization of iodine-131 in the salivary glands of the hamster.
Nature 176 (1955) 1268-1269

22. COHEN, B., MYANT, N.B.:
Concentration of salivary iodide: a comparative study.
J.Physiol. 145 (1959) 595-610

23. EICHNER, R., GERHARDS, W., REINERS, CHR., BÖRNER, W.:
Skelettszintigrafische Befunde bei Patienten mit Schilddrüsenmalignom.
Nuklearmediziner 3 (1980) 287-292

24. ENFORS, B., LIND, M., SÖDERBORG, B.:
Salivary-gland scanning with ^{99m}technetium.
Acta oto-laryng. 67 (1969) 650-654

25. ERNST, H., GEGINAT, G.:
Kopfspeicheldrüsenszintigraphie nach perkutaner Strahlenbehandlung.
In: Radionuklide in der Hämatologie. Gegenwärtiger Stand der Therapie mit Radionukliden.
Hrsg. H.W. Pabst
Schattauer, Stuttgart - New York (1973) 232-234

26. ERNST, H., KOPPENHAGEN, K., ZIEGAST, J.:
Strahlenreaktionen und Strahlenfolgen an den Kopfspeicheldrüsen.
Strahlentherap. 153 (1977) 9-12

27. FERGUSON, M.H., NAIMARK, A., HILDES, J.A.:
Parotid secretion of iodide.
Canad.J.Biochem. 34 (1956) 683-688

28. FERGUSON, M.H., NAIMARK, A., HILDES, J.A.:
The interrelationship between the parotid secretion of thiocyanate, iodide, and chloride.
Canad.J.Biochem.335 (1957) 333-337

29. FLETCHER, M.M., WORKMAN, J.B.:
Salivary gland scintigram in inflammatory disease.
American Surgeon 35 (1969) 765-772

30. FOURESTIER, J., GACON, J., BRISOU, B., LESTIR, A., MORCELET, J.-L.:
La scintigraphie des glandes salivaires dans le bouches seches.
Rev.Stomat. (Paris) 73 (1972) 504-516

31. FRIDRICH, R., WEY, W.:
Beitrag zur Szintigraphie der Speicheldrüsen.
Schweiz.med.Wschr. 98 (1968) 335-338

32. GATES, G.A.:
Radiosialographic aspects of salivary gland disorders.
Laryngoscope 81 (1971) 115-130

33. DOCUMENTA GEIGY.
Wissenschaftliche Tabellen.
Hrsg. CIBA-GEIGY AG, 8. Auflage
Basel (1977) 111-113

34. GELINSKY, P., FORSCHNER, D., FEINE, U.:
Messung der Speicheldrüsenfunktion (Glandulae parotis) mit 99mTc-Pertechnetat.
In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin
Hrsg. W. Horst, H.W. Pabst
Stuttgart - New York (1971) 1087-1091

35. GLANZMANN, CH., LÜTOLF, U.M., JÄGGI, H., v.WEYDLICH, R., HORST, W.:
Dynamische Speicheldrüsenszintigrafie: Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen, Einfluß von Pharmaka und Bestrahlung.
In: Nuklearmedizin. Qualitätskriterien der Nuklearmedizin.
Hrsg. T. Munckner, H.A.E. Schmidt
Schattauer, Stuttgart (1977) 811-813

36. GOLDE, G., LANGE, S., zum WINKEL, K., MOTZKUS, F., SCHMIDT, L., JOST, H., DAS, B.K.:
Functional and morphological diagnosis using the scintillation camera and a data processing system.
La Ricera Clin.Lab. 2 (1972) 83-148

37. GREENSPAN, J.S., MELAMED, M.R., PEARSE, A.G.E.:
Early histochemical chances in irradiated salivary glands and lymph-nodes of the rat.
Jour.Pathol.Bacteriol. 88 (1964) 439-444

38. GROVE, A.S., DICHIRO, G.:
Salivary gland scanning with technetium 99m pertechnetate.
Amer.J.Roentgenol. 102 (1968) 109-116

39. GRÜNBERG, H., BÖRNER, W.:
Die ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigraphie in der Diagnostik von Krankheiten der Kopfspeicheldrüsen.
Arch.klin.exp.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 187 (1966) 714-718

40. HARDEN, R.McG., MASON, D.K., BUCHANAN, W.W.:
Quantitative studies of iodide excretion in saliva in euthyroid, hypothyroid and thyrotoxic patients.
J.clin.Endocr. 25 (1965) 957-961

41. HARDEN, R.McG., HILDITCH, T.E., KENNEDY, I., MASON, D.K., PAPADOPOULOS, S., ALEXANDER, W.D.:
Uptake and of the salivary glands in man using pertechnetate-^{99m}Tc.
Clin.Si. 32 (1967) 49-55

42. HARDEN, R.McG., ALEXANDER, W.D., SHIMMINS, J., RUSSEL, R.I.:
Quantitative uptake measurements of ^{99m}Tc in salivary glands and stomach and concentration of ^{99m}Tc, ^{132}I and ^{82}Br in gastric juice and saliva.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung 8. Hrsg. K. Fellinger, R. Höfer Urban und Schwarzenberg, München (1968) 77-85

43. HARPER, P.V., BECK, R., CHARLESTON, D., LATHROP, K.A.:
Optimization of a scanning method using Tc99m.
Nucleonics 22 (1964) 50-54

44. HAVLIK, E., SCHERAK, O., BERGMANN, H., KOLARZ, G.:
Technetiumspeicherung der Parotis.
Nucl.-Med. 15,3 (1976) 142-145

45. HUG, I.:
Die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik der Parotis. I. Die Funktion der gesunden Parotis.
Fortschr.Röntgenstr. 119 (1973) 165-174

46. HUG, I., HOLTGRAVE, E.A.:
Die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik der Parotis. II. Die erkrankte Parotis.
Fortschr.Röntgenstr. 119 (1973) 747-752

47. HUG, I., HOLTGRAVE, E.A.:
Entzündliche Erkrankungen der Parotis-Korrelation von Sialographie und Funktionsszintigraphie.
Laryng. Rhinol. 53 (1974) 213-222

48. JANSSENS, A.:
Exploration scintigraphique des glandes salivaires.
Acta stomat. belg. 67 (1970) 25-75

49. JUDIN, L.A.:
Novyo radioizotopnye metody issledovanija sljunnyeh zelez i diagnosticeskie wozmozuosti. Metodiceskoe posobie.
Min. Zdravoochraneija SSSR Moskva (1971)
zit. nach SCHMIDT, 71

50. KESSLER, L., OTTO, H.-J.:
Zum diagnostischen Wert der Kameraszintigraphie bei Funktionsstörungen der Kopfspeicheldrüsen.
Z.Laryng.Rhinol. 48 (1969a) 495-499

51. KESSLER, L., SCHMIDT, W., OTTO, H.-J.:
Die Kamera-Szintigraphie der Kopfspeicheldrüsen mit Technetium ^{99m}-Pertechnetat.
Arch.Ohr.-,Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 193 (1969b) 329-336

52. KEMPFLE, B., RICHARTZ, M.:
Speicheldrusendiagnostik mit der γ-Kamera nach Anger.
Dtsch.Zahn-,Mund-u.Kieferheilk. 60 (1973) 1-8

53. KRAAIJENHAGEN, H.A., ROOS, P.:
Inleiding tot de scintigrafie van de speekselklieren.
Med.T.Tandheelk. 80 (1973) 84-86

54. KUMLIEN, A., WIBERG, A.:
A method for radiosialometry.
Arch. Oral Biol. 19 (1974) 851-857

55. LAUDENBACH, P., RECOING, J., SZABO, G.:
Les glandes salivaires.
Rev.Prat. 22 (1972) 4275-4287

56. LARZARUS, J.H., STEPHEN, K.W., HARDEN, R.McG., ROBERTSON, J.W.K., LISTER, G.:
Simultaneous quantitative measurement of ^{131}I-iodine and ^{99m}Tc-pertechnetate uptake by human salivary glands using scintiscanning with validation by direct estimation in biopsy samples.
Europ.J.clin.Invest. 3 (1973) 156-159

57. LINDENBRATEN, L.D., JUDIN, L.A.:
Komplexe Untersuchung der Speicheldrüsen mittels radioaktiven Isotopen und Röntgenstrahlen.
Fortschr.Röntgenstr. 108 (1968) 23-32

58. MEYNIEL, G., GAILLARD DE COLLOGNY, L., LAFAYE, M., LAFAYE, C.:
La scintigraphie dans la pathologie des glandes salivaires.
J.franc.Oto-rhino-laryng. 22 (1973) 31-38

59. MOLL, E., SINAGOWITZ, E., BÖRNER, W., RAUH, E.:
Die Eignung niederenergetischer Gammastrahler für die Szintigraphie. Phantom-Untersuchungen mit ^{125}J, ^{197}Hg, ^{99m}Tc und ^{131}J.
Nuclear Medizin (Stuttgart) 7 (1968) 8-28

60. MÜNZEL, M.:
Die Anreicherung von 99m-Technetium in der Ohrspeicheldrüse des Menschen.
Arch.klin.exp.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.Heilk. 199 (1971) 619-622

61. MÜNZEL, M.:
Die radiologische Diagnostik von Speicheldrüsenerkrankungen.
Laryng.Rhinol. 53 (1974) 511-515

62. RAUCH, S.:
Die Speicheldrüsen des Menschen.
Thieme, Stuttgart (1959)

63. REINERS, CHR., SEYBOLD, K., BÖRNER, W., MOLL, E., RUPPERT, G., SCHAFFHAUSER, R.:
Kamera-Funktionsszintigrafie der Kopfspeicheldrüsen mit J-123-Na und Tc-99m-O4. Vergleichende Untersuchung an Schilddrüsenmalignompatienten nach Thyreoidektomie und J-131-Therapie.
In: Nuklearmedizin. Stand und Zukunft. Hrsg. H.A.K. Schmidt, M. Woldring Schattauer, Stuttgart (1978) 599-602

64. REINERS, CHR., BÖRNER, W.:
Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms.
Nuklearmediziner 3 (1980) 193-199

65. SASAKI, T.:
Latent and persisting lethal injury in mouse salivary glands following gamma irradiation.
Rad. Research 67 (1976) 104-113

66. SCHALL, G.L., ANDERSON, L.G., BUCHIGNANI, J.S., WOLF, R.O.:
Investigation of major salivary duct obstruction by sequential salivary scintigraphy.
Amer.J.Roentgenol. 113 (1971) 655-659

67. SCHALL, G.L., DI CHIRO, G.:
Clinical usefulness of salivary gland scanning.
Sem.Nucl.Med. 2 (1972) 270-277

68. SCHALL, G.L., LARSON, S.M., ANDERSON, L.G. GRIFFITH, J.M.:
Quantification of parotid gland uptake of pertechnetate using a gamma scintillationcamera an a "region-of-interest" system.
Amer.J.Roentgenol. 115 (1972) 689-697

69. SCHIFF, L., STEVENS, C.D., MOLLE, W.E., STEINBERG, H., KUMPE, C.W., STEWART, P.:
Gastric (and salivary) excretion of radioiodine in man (preliminary report).
J.nat.Cancer Inst. 7 (1947) 349-354

70. SCHMIDT, G.:
The diagnostic value of sialography and scintigraphy in salivary gland diseases.
Brit.Jour.Radiol. 49 (1976) 326-329

71. SCHMIDT, G.:
Die Untersuchung der Speicheldrüsenfunktion mit Technetium-99m-Pertechnetat unter Anwendung der Szintillationskamera und elektronischer Datenverarbeitung.
Inaug.Diss. Berlin (1972)

72. SCHMIDT, L., AMMON, J., HERRMANN, H.J.:
Der Einfluß ionisierender Strahlen auf die Pharmakodynamik der Speicheldrüsen.
In: Deutscher Röntgenkongress, Mai 1972.
Hrsg. F. Heuck
Thieme, Stuttgart (1972) 200-201

73. SCHMIDT, L.:
Radiologische Untersuchungsverfahren in der Speicheldrüsendiagnostik.
Therapiewoche 24 (1974) 4142-4148

74. SEIFERT, G., GEIER, W.:
Zur Pathologie der Strahlen-Sialadenitis.
Z. Laryngol.Rhinol.Otol. 50 (1971) 376
zit. nach Theuring, 81

75. SMITH, N.J.D.:
The correlation of sialography with scintillation scanning using Tc99m as a means investigating the functional activity of the salivary glands.
DMF Rad. 1 (1972) 22-24

76. SORSDAHL, O.A., WILLIAMS, C.M., BRUNO, F.P.:
Scintillation camera scanning of the salivary glands.
Radiology 92 (1969) 1477-1480

77. STEBNER, F.C., EYLER, W.R., DUSAULT, L.A., BLOCK, M.A., KELLY, A.P., NICHOLS, R.:
^{99m}Tc-pertechnetate scanning of salivary glands.
Radiology 90 (1968) 583-585

78. STEPHEN, K.W., HARDEN, R.McG., ROBERTSON, J.W.K.:
^{131}I concentration in submandibular salivary glands of rats and mice.
I.dent.Res. 50 (1971) 979-981

79. STEURER, TH.:
Zur Prognose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenkarzinoms. Statistische Untersuchungen zur Prognose und radioimmunologische Bestimmungen von hTg und hCT.
Inaug.Diss. Würzburg (1981, in Vorb.)

80. STEPHEN, K.W., ROBERTSON, J.W.K., HARDEN, R.McG.:
Quantitative aspects of pertechnetate concentration in human parotid and submandibular glands.
Brit.Jour.Radiol. 49 (1976) 1028-1032

81. THEURING, F., REICHEL, G., SCHMIDT, W.:
Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Proliferationskinetik der Rattenspeicheldrüsen.
Radiobiol. Radiother. 3 (1976) 397-404

82. zum WINKEL, K., SCHMIDT, L., MEVES, M.:
Measurement of salivary and gastric emptying.
J.nucl.Med. 15 (1974) 544

83. zum WINKEL, K., SCHMIDT, L., AMMON, J., DAS, B.K.:
Pharmacodynamic studies of the salivary glands with a scintillation camera and a data storage and processing system.
In: Medical radioisotope scintigraphy 1972, 2
Hrsg. IAEA (Wien)
International Atomic Energy Agency, Wien (1973) 147-152

84. WOLFF, J.:
Transport of iodide and other anions in the thyroid gland.
Physiol. Rev. 44 (1964) 45-90

L e b e n s l a u f

Am 2. Januar 1954 wurde ich als erster Sohn des Geschäftsführers Ernst Spiegel und seiner Ehefrau Leni Spiegel, geb. Fleckenstein, in Würzburg geboren.

Ich besuchte von 1960 bis 1964 in Würzburg die Volksschule, anschließend den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Röntgen-Gymnasiums am gleichen Ort, wo ich 1973 die Reifeprüfung bestand.

1973 und 1974 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei einer technischen Einheit in Neuburg/D. ab.

Das Medizinstudium begann ich im Oktober 1974 an der Universität Würzburg. Nach dem Physikum im August 1976 nahm ich am hiesigen Institut für Angewandte Mathematik an Kursen für elektronische Datenverarbeitung teil und erlernte die gängigen Programmiersprachen.

Den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich 1977 ab, den zweiten Teil 1979. Im Praktischen Jahr war ich in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Psychiatrie tätig.

Nach bestandener Ärztlicher Prüfung erhielt ich die Approbation als Arzt am 28. Oktober 1980.

Wolfgang Spiegel